SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-087690- -00000-0000

Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

SUPERINTENDENCIA DE IN

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** FORMULACIONES DE IMIQUIMOD DE BAJA CONCENTRACIÓN DE ~~DOSIS Y REGIMENES DE DOSIS DE CORTA DURACIÓN PARA TRATAR~~ QUERATOSIS ACTÍNICA

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC

DOMICILIO BRISTOL, TN, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

AS: 117.474

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-087690- -00000-0000 : radicación
Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE

Nombre: **GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC**

Dirección: Suite 500, 340 Martin Luther King Jr. Boulevard, Bristol, TN 37620, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70 A #4–41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder). _____

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: NORDSIEK, Michael, T.; LEVY, Sharon, F.; LEE, James, H.; KULP, James, H.; BALAJI, Kodumudi, S.; MENG, Tze-Chiang; WU, Jason, J.; BAHM, Valyn, S.; BABILON, Robert.

Dirección: 737 Bair Road, Berwyn, PA 19312, Estados Unidos de América; 404 East Mount Airy Avenue, Philadelphia, PA 19119, Estados Unidos de América; 106 Old Lancaster Road, Devon, PA 19331, Estados Unidos de América; 104 Crosspointe Drive, West Chester, PA 19380, Estados Unidos de América; 3004 Honeymead Road, Dowingtown, PA 19335, Estados Unidos de América; 1115 Trappers Court, Lino Lakes, MN 55038, Estados Unidos de América; 608 Trephany Lane, Wayne, PA 19087, Estados Unidos de América; 210 Dylan Lane, Phoenixville, PA 19460, Estados Unidos de América; 510 Fancy Hill Road, Boyertown, PA 19512, Estados Unidos de América , respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/067759 Fecha 11.12.2009
Publicación Internacional No WO 2010/080345 A1 Fecha 15.07.2010

6 Título (54): FORMULACIONES DE IMIQUIMOD DE BAJA CONCENTRACIÓN DE DOSIS Y REGIMENES DE DOSIS DE CORTA DURACIÓN PARA TRATAR QUERATOSIS ACTÍNICA

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	19.12.2008	61/139,536
US	14.01.2009	61/144,731
US	15.01.2009	61/205,145

9 Comprobante de pago No. 11-58783, 11-52961, 11-28725, 11-7513, 11-7512, 10-100.375, 11-13.174 **Fecha** 12-07-2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $ 571.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- [x] Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- [x] Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales $ 2.511.000 (93*$27.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

117474

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0058783

Bogotá D.C., Junio 17 de 2011 - 16:42:49

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456015324	17/06/2011	25.888.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-087690- -00000-0000
Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

117474 #7333 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0052961

Bogotá D.C., Junio 01 de 2011 - 17:17:55

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391953553	01/06/2011	39.763.600.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-087690- -00000-0000
Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

117474 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0028725

Bogotá D.C., Marzo 30 de 2011 - 06:48:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391765916	29/03/2011	18.326.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	54.000.00	54.000.00
				$54.000.00

SON: **CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-087690- -00000-0000
Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

117474 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 007513

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 08:21:51

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745924	26/01/2011	51.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	540.000.00	540.000.00
				$540.000.00

SON: **QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-087690- -00000-0000
Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

117 474

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 007512

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 08:21:51

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745924	26/01/2011	51.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	540.000.00	540.000.00
				$540.000.00

SON: **QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-087690- -00000-0000
Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

8

117474 ~~117355~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 100,375
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-087690. -00000-0000
Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

***** C O N S I G N [illegible]

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRISARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	329790486	25/11/2010	53,309,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		1,300,000.00
		TOTAL :	$	1,300,000.00

SON: UN MILLON TRESCIENTOS PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

9

117474

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-087690- -00000-0000

Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 13,174
FECHA : FEBRERO 11 DE 2011

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	324973213	10/02/2011	58,590,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54	INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	27,000.00
			TOTAL : $	27,000.00

SON: VEINTISIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

177474 b

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 July 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/080345 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/42 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/067759

(22) International Filing Date:
11 December 2009 (11.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/139,536 19 December 2008 (19.12.2008) US
61/144,731 14 January 2009 (14.01.2009) US
61/205,145 15 January 2009 (15.01.2009) US

(71) Applicant: **GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC** [US/US]; Suite 500, 340 Martin Luther King Jr. Boulevard, Bristol, TN 37620 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants : **NORDSIEK, Michael, T.** [US/US]; 737 Bair Road, Berwyn, PA 19312 (US). **LEVY, Sharon, F.** [US/US]; 404 East Mount Airy Avenue, Philadelphia, PA 19119 (US). **LEE, James, H.** [US/US]; 106 Old Lancaster Road, Devon, PA 19331 (US). **KULP, James, H.** [US/US]; 104 Crosspointe Drive, West Chester, PA 19380 (US). **BALAJI, Kodumudi, S.** [US/US]; 3004 Honeymead Road, Downingtown, PA 19335 (US). **MENG, Tze-Chiang** [US/US]; 1115 Trappers Court, Lino Lakes, MN 55038 (US). **WU, Jason, J.** [CN/US]; 608 Trephanny Lane, Wayne, PA 19087 (US). **BAHM, Valyn, S.** [US/US]; 210 Dylan Lane, Phoenixville, PA 19460 (US). **BABILON, Robert** [US/US]; 510 Fancy Hill Road, Boyertown, PA 19512 (US).

(74) Agents: **MANSO, Peter, J.** et al.; Edwards Angell Palmer & Dodge LLP, P.O. Box 55874, Boston, MA 02205 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2010/080345 A1

(54) Title: LOWER DOSAGE STRENGTH IMIQUIMOD FORMULATIONS AND SHORT DOSING REGIMENS FOR TREATING ACTINIC KERATOSIS

(57) Abstract: Pharmaceutical formulations and methods for the topical or transdermal delivery of 1-isobutyl-1*H*-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amine or 1-(2-methylpropyl)- 1 *H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine, i.e., imiquimod, to treat actinic keratosis with short durations of therapy, than currently prescribed for the commercially available Aldara® 5% imiquimod cream, as now approved by the U.S. Food & Drug Administration ("FDA"), are disclosed and described. More specifically, lower dosage strength imiquimod formulations to deliver an efficacious dose of imiquimod for treating actinic keratosis with an acceptable safety profile and dosing regimens that are short and more convenient for patient use than the dosing regimen currently approved by the U.S. Food & Drug Administration ("FDA") for Aldara® 5% imiquimod cream to treat actinic keratosis are also disclosed and described.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de julio de 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/080345 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A01N 43/42 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2009/067759

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
61/139,536 19 de diciembre de 2008 (19.12.2008) US
61/144,731 14 de enero de 2009 (14.01.2009) US
61/205,145 15 de enero de 2009 (15.01.2009) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados menos los Estados Unidos):* **GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC** [US/US]; Suite 500, 340 Martin Luther King Jr. Boulevard, Bristol, TN 37620 (US).

(72) Inventores; e

(75) **Inventores/Solicitantes** *(solo para los Estados Unidos)*: **NORDSIEK, Michael, T.** [US/US]; 737 Bair Road, Berwyn, PA 19312 (US). **LEVY, Sharon, F.** [US/US]; 404 East Mount Airy Avenue, Philadelphia, PA 19119, (US). **LEE, James, H.** [US/US]; 106 Old Lancaster Road, Devon, PA 19331, (US). **KULP, James, H.** [US/US]; 104 Crosspointe Drive, West Chester, PA 19380, (US). **BALAJI, Kodumudi, S.** [US/US]; 3004 Honeymead Road, Dowingtown, PA 19335, (US). **MENG, Tze-Chiang** [US/US]; 1115 Trappers Court, Lino Lakes, MN 55038, (US). **WU, Jason, J.** [CN/US]; 608 Trephany Lane, Wayne, PA 19087 (US). **BAHM, Valyn, S.** [US/US]; 210 Dylan Lane, Phoenixville, PA 19460, (US). **BABILON, Robert** [US/US]; 510 Fancy Hill Road, Boyertown, PA 19512 (US).

(74) **Agente: MANSO, Peter, J.** et al.; Edwards Angell Palmer & Dodge LLP, P.O. Box 55874, Boston, MA 02205 (US)

(81) **Estados Designados** (*a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados Designados** (*a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- *con el informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) Título: FORMULACIONES DE IMIQUIMOD DE BAJA CONCENTRACIÓN DE DOSIS Y REGIMENES DE DOSIS DE CORTA DURACIÓN PARA TRATAR QUERATOSIS ACTÍNICA

(57) Resumen: Se revelan y describen formulaciones farmacéuticas y métodos para el suministro tópico o transdérmico de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina, también conocido como (aka) 1-(2-metilpropil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amino, aka imiquimod, para tratar queratosis actínica con terapias de menor duración a las actualmente prescriptas para la crema imiquimod al 5% Aldara® comercialmente disponible, tal como actualmente se encuentra aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América ("FDA"). Más específicamente, también se revelan y describen formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis para suministrar una dosis efectiva para tratar queratosis actínica con un perfil de seguridad aceptable, pero con un régimen de dosis que es de menor duración y más conveniente para su uso por los pacientes que el régimen de dosis actualmente aprobado por la FDA para la crema imiquimod al 5% Aldara®.

FORMULACIONES DE IMIQUIMOD DE BAJA CONCENTRACIÓN DE DOSIS Y REGIMENES DE DOSIS DE CORTA DURACIÓN PARA TRATAR QUERATOSIS ACTÍNICA.

ÁMBITO DE LA INVENCIÓN.-

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y métodos para el suministro tópico y transdérmico de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina, también conocido como (aka) 1-(2-metilpropil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amino, aka imiquimod, para tratar queratosis actínica con terapias de menor duración a las actualmente prescriptas para la crema imiquimod al 5% Aldara® comercialmente disponible, tal como actualmente se encuentra aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América ("FDA"). Más específicamente, la presente invención se refiere a formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis para suministrar una dosis efectiva para tratar queratosis actínica con un perfil de seguridad aceptable, pero con un régimen de dosis que es de menor duración y más conveniente para su uso por los pacientes que el régimen de dosis actualmente aprobado por la FDA para la crema imiquimod al 5% Aldara®.

ANTECEDENTES.-

La queratosis actínica (Aks) es un desorden de la piel precanceroso (premaligno) causado por o asociado con la exposición crónica a radiaciones, tales como la luz solar. Las lesiones de queratosis actínica son manchas o lesiones pequeñas, de color rojo y ásperas que se producen en las áreas de la piel expuestas al sol. Las lesiones de queratosis actínica poseen muchos de los mismos cambios celulares observados en un cáncer de piel llamado carcinoma de células escamosas (SCC). Las investigaciones demuestran que una versión mutada del gen p53 se encuentra en las células corporales dañadas por el sol y se encuentra presente en más de alrededor del 90% de las personas que poseen Aks y carcinomas de células escamosas. Aunque la mayoría de las lesiones de queratosis actínica en realidad no se vuelven cancerosas, algunas lesiones pueden volverse malignas.

Se cree que la queratosis actínica se desarrolla en células de la piel llamadas "queratinocitos", que son las células que constituyen alrededor del 90% de la epidermis, la capa más externa de la piel. La exposición solar crónica, con el tiempo, genera mutaciones en estas células y hace que las células cambien su tamaño, forma, el modo en que se organizan, y el modo en que se comportan. Además, el daño celular puede aún extenderse a la dermis, la capa de la piel debajo de la epidermis.

Las lesiones de queratosis actínica generalmente tienen un tamaño de alrededor de 2 a alrededor de 6 milímetros de diámetro. Las lesiones de AK pueden tener un color que va desde el color piel a un rojizo y a menudo tiene una escama blanca en la parte superior. A veces las lesiones de AK se formarán en forma de cuernos de animales. Cuando se produce, las Aks se conocen como "cuernos cutáneos".

Las personas que tienen un mayor riesgo de desarrollar queratosis actínica tienden a ser de piel clara y a pasar bastante tiempo al aire libre, por ejemplo, trabajando o practicando deportes, durante el transcurso de muchos años. Las lesiones de AK generalmente se desarrollan en aquellas áreas del cuerpo que han estado constantemente expuestas al sol durante años. Adicionalmente, la piel a menudo se arruga, se mancha y se descolora a causa de la exposición solar crónica. Los lugares comunes para la queratosis actínica incluyen la cara, orejas, labios, el cuero cabelludo con calvicie, la parte posterior del cuello, la parte superior del pecho, la parte de arriba de las manos y antebrazos. Cuando las lesiones de AK se desarrollan en los labios, esta afección se denomina quelitis actínica. La quelitis actínica puede estar caracterizada por una escamación difusa sobre el labio inferior que se resquebraja y se seca. En algunos casos, los labios tendrán una decoloración blancuzca sobre el labio engrosado.

La queratosis actínica es generalmente más común después de los cuarenta años de edad, debido a que la queratosis actínica lleva años en desarrollarse. Sin embargo, aún los adultos jóvenes pueden desarrollar queratosis actínica cuando viven en áreas geográficas expuestas a rayos solares de gran intensidad durante todo el año, tal como Florida y California del Sur.

La queratosis actínica se ha convertido en una cuestión sanitaria de importancia en los Estados Unidos de América. Se estima que más de 20 millones de estadounidenses sufren de queratosis actínica y que ese número continúa aumentando. En realidad, la queratosis actínica es tan común actualmente que el tratamiento para queratosis actínica se encuentra entre una de las razones más frecuentes de consulta a un dermatólogo.

El compuesto caracterizado como 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, y que se conoce como imiquimod, se revela en la Patente US No. 4.689.338 y se describe en la misma como un agente antiviral y como un inductor de interferón, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Una variedad de formulaciones para administración tópica de imiquimod se describe también en dicha patente.

Esta Patente U: NO. 4.689.338 se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

La Patente US NO. 4.751.087 revela el uso de una combinación de oleato de etilo y monolaurato de glicerilo como un potenciador de penetración de la piel para nitroglicerina, en donde la totalidad de los tres componentes se encuentran contenidos en la capa adhesiva de un parche transdérmico, y dicha patente se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

La Patente US No. 4.411.893 revela el uso de N,N-dimetildodecilamina-N-óxido como un potenciador de penetración en la piel en sistemas acuosos, y dicha patente se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

La Patente US No. 4.722.941 revela composiciones farmacéuticas de rápida absorción que comprenden un agente farmacológicamente activo distribuido en un portador que comprende una cantidad potenciadora de absorción de por lo menos un ácido graso que contiene 6 a 12 átomos de carbono y opcionalmente un monoglicérido de ácido graso. Dichas composiciones se consideran particularmente útiles para aumentar la absorción de bases farmacológicamente activas, y dicha patente se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

La Patente US No. 4.746.515 revela un método para utilizar monolaurato de glicerilo para intensificar el flujo transdérmico de una droga suministrada transdérmicamente a través de la piel intacta, y dicha patente se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

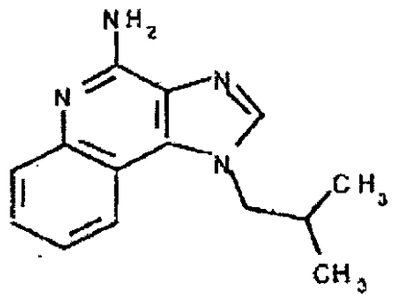
Las Patentes US Nos. 5.238.944, 7.038.051, 6.693.113, 6.894.060, Publicación 2007/0123558, Publicación No. 2004/087614, Publicación NO. 2002/147210, y WO2008US53522, revelan formulaciones tópicas y/o sistemas de suministro tópicos y transdérmicos que contienen 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, en donde cada uno de dichos documentos se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Actualmente, la FDA ha aprobado una crema de imiquimod al 5%, comercialmente disponible bajo la marca comercial Aldara®, para tratar ciertas condiciones asociadas a la dermis y mucosas, tal como (1) el tratamiento tópico de queratosis actínica (AK) no hiperqueratótica clínicamente típica sobre la cara o cuero cabelludo en adultos inmunocompetentes, (2) tratamiento tópico de carcinoma de célula basal superficial primario confirmado por biopsia (sBCC) en adultos

inmunocompetentes, y (3) tratamiento tópico de condiloma acuminado genital y perianal externo en pacientes mayores de 12 años de edad.

Aldara® es la marca comercial de una crema de imiquimod al 5% aprobada pro la FDA, que es un modificador de respuesta inmune. Cada gramo de la crema imiquimod 5% Aldara® contiene 50 mg de imiquimod en una crema evanescente blancuzca de aceite en agua que consiste de ácido isosteárico, alcohol cetílico, alcohol estearilo, petrolato blanco, polisorbato 60, monoestearato de sorbitan, glicerina, goma xantánica, agua purificada, alcohol bencilo, metilparaben, y propilparaben. La crema imiquimod 5% Aldara ® se presenta en envases de sobre o sachet de uso único, en donde cada uno contiene 250 mg de crema, equivalente a 12,5 mg de imiquimod.

Químicamente, imiquimod, como se indica anteriormente, se conoce como 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina o 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina. Imiquimod posee una fórmula molecular de $C_{14}H_{16}N_4$ y un peso molecular de 240,3. La fórmula estructural química para imiquimod es la siguiente:



No obstante la aprobación de la FDA, el tratamiento con la crema imiquimod 5% Aldara® no es ilimitado, e incluye un régimen de dosis de larga duración y no simplificado. En términos generales, el régimen de tratamiento para la queratosis actínica utilizando la crema imiquimod al 5% Aldara® aprobada por la FDA, consiste en aplicar la crema imiquimod 5% Aldara® dos veces por semana durante un período completo de 16 semanas en un área de tratamiento definida/limitada sobre la cara o cuero cabelludo (pero no en ambas áreas en forma concurrente). El área de tratamiento de superficie para la crema de imiquimod 5% Aldara® se limita a aproximadamente 25 cm^2 (por ejemplo, un área de 5 cm x 5 cm, que puede ser de cualquier forma; y el área de tratamiento no tiene que ser cuadrada) y se define como un área contigua. El número de lesiones AK tratadas con crema imiquimod 5% Aldara® por área de tratamiento es generalmente de entre alrededor de 4 y 8. Debido a que el área de tratamiento es bastante pequeña, generalmente se utiliza menos de un envase o sachet Aldara®

de uso único (250 mg de crema total de los cuales 12,5 es imiquimod) por aplicación. Las inconsistencias tanto en cumplimiento del tratamiento como en los resultados terapéuticos frecuentemente se producen en el tratamiento de queratosis actínica con la crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por FDA, debido a la prolongada duración del tratamiento, es decir, 16 semanas, el complicado régimen de dosis, es decir, dos veces por semana, y la alta incidencia de reacciones en el sitio de aplicación.

Con posterioridad a la aprobación de la FDA de la crema imiquimod 5% Aldara® para tratar queratosis actínica, se llevó a cabo un estudio piloto que fue un ensayo abierto que incluyó 25 pacientes que tenían entre 5 y 20 AK discretas con una unidad cosmética de la frente, cuero cabelludo y mejilla. Durante el estudio piloto, el tratamiento consistió en la aplicación una vez por día de crema imiquimod 5%, tres veces por semana durante cuatro semanas sobre la unidad cosmética completa, seguido por un período de descanso de cuatro semanas. El ciclo fue repetido si las Aks permanecían después de un ciclo completo de ocho semanas. Se permitió un máximo de tres ciclos (24 semanas). Se evaluaron treinta y tres sitios (es decir, unidades cosméticas) en 25 sujetos. De acuerdo con los autores, el cumplimiento del tratamiento fue excelente con un perfil de seguridad muy tolerable. La desaparición completa de todas las Aks se notó en un 82% (27/33) de sitios anatómicos en los 25 sujetos del estudio. Casi la mitad de los sitios(15/33) estuvieron limpios al final del primer ciclo. Se observó un "intervalo terapéutico" durante el período de descanso en donde la inflamación clínica remitió pero las AK continuaron desapareciendo. Un efecto agregado, de acuerdo con los autores, fue la aparición clínica y posterior erradicación de AK incipientes (subclínica) en el área de tratamiento. Como resultado, los autores concluyeron que el cumplimiento fue excelente con el régimen de terapia por ciclo utilizado en este estudio y que la identificación de un intervalo terapéutico puede resultar beneficios en la formulación de regimenes de dosis individualizados. Los autores advirtieron, sin embargo, que los hallazgos del estudio deben ser cuidadosamente evaluados. Los autores también advirtieron que, debido a que este estudio fue un ensayo abierto en un pequeño número de sujetos de estudio, la seguridad, eficacia y duración de los requerimientos de eficacia necesitan ser corroborados mediante ensayos controlados y aleatorizados con mayores poblaciones de estudio. Ver Salasche, S.J., Levine N. y 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).*

También con posterioridad a la aprobación por parte de la FDA de la crema imiquimod 5% Aldara® para tratar queratosis actínica, se llevó a cabo un estudio de doble centro, aleatorizado, doble ciego de portador controlado para evaluar la seguridad y eficacia de períodos cortos de terapia con crema imiquimod 5% Aldara® la desaparición de ≥75% de queratosis solar de línea de base ("SK") dentro de un campo de tratamiento. Los sujetos con SK base 5-15 dentro de un área de tratamiento (cuero cabelludo, frente y sienes, o ambas mejillas) fueron aleatorizados para aplicar imiquimod o crema portador para el área de tratamiento completa tres veces por semana durante 3 semanas. Los sujetos fueron evaluados 4 semanas después de completar el primer curso de desaparición de lesiones. Los sujetos con ≤ 75% desaparición comenzaron un segundo período de 3 semanas de crema de estudio. Los sujetos con ≥ 75% de desaparición fueron observados hasta que se completó el estudio sin otra terapia. Todos los sujetos fueron evaluados al final del estudio de 14 semanas después de iniciar terapia para determinación de resultados primarios (≥ 75% desaparición de queratosis solar de base o inicial). De acuerdo con los autores, ti uno de 29 (72%) de los sujetos tratados con imiquimod mostraron desaparición de ≥ 75% de lesiones iniciales comparados con 3/10 (30%) de sujetos que utilizaron la crema portadora (ensayo exacto de Fisher, P = 0,027) e imiquimod fue bien tolerada. También de acuerdo con los autores, los resultados de este estudio sugieren que imiquimod al 5% administrada tres veces por semana puede ofrecer una alternativa terapéutica a pacientes con SK sobre la cara; y el cuero cabelludo, y que uno o dos periodos cortos pueden ser una alternativa para la terapia de crema imiquimod 5% Aldara® de mayor duración continua aprobada por FDA. Los autores advirtieron no obstante, que, debido a que el estudio tuvo un punto final de seguimiento relativamente corto, pueden necesitarse estudios adicionales para evaluar si el resultado terapéutico puede ser sostenido. Ver Chen K. y otros: "*Links Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial*". *Australasian J. Dermatol. 44(4): 250-5 (Nov.2005).*

Además, en 2007 se realizó y se informó un estudio multi-centro-controlado por portador y doble ciego para determinar la seguridad y eficacia de crema imiquimod 5% aplicada una vez al día durante 3 días por semana en uno o dos períodos de tratamiento de queratosis actínica en la cabeza. De acuerdo con los autores, un total de 259 pacientes diagnosticados con AK fueron ingresados en veinte centros de estudio en Europa y se les aplicó imiquimod durante 4 semanas, ingresaron a

un período de descanso de 4 semanas y si no tenían una desaparición completa, los pacientes ingresaban luego a un segundo período de tratamiento. El área de tratamiento se limitó a alrededor de 25 cm^2. Tal como informaron los autores, los pacientes en el grupo imiquimod tuvieron una tasa de desaparición total completa del 55,0% (71/129) vs. una tasa de 2,3% (3/130 para el grupo portador y que hubo un alto porcentaje de compatibilidad entre la evaluación clínica y los hallazgos histológicos con respecto a la eliminación de lesiones de AK. Los autores informaron además que, en ambas visitas post-tratamiento de 8 semanas, el valor predictivo negativo de evaluación del investigador fue del 92,2% para evaluaciones clínicas vs. resultados histológicos. Los autores concluyeron que un período de 4 semanas de tratamiento con dosis de tres veces por semana de crema 5% imiquimod, con un período repetido de tratamiento para aquellos pacientes que no tuvieron depuración el primer período de tratamiento, es un tratamiento seguro y efectivo para AK, y la tasa de eliminación completa (eliminación completa después del período 1 o del período 2) es comparable al régimen de tratamiento con crema imiquimod 5% Aldara® de 16 semanas, mientras se reduce la exposición a la droga al paciente y se reduce el tiempo de tratamiento general. Ver Alomar, A. J. Bichel y otros: Estudio controlado por portador, aleatorizado doble ciego para determinar seguridad y eficacia de crema imiquimod 5% aplicada una vez al día durante 3 días por semana en uno o dos periodos de tratamiento de queratosis actínica sobre la cabeza. *British Journal of Dermatology*. 157(1):133-41 (2007).-

En el año 2007 se llevó a cabo y se informó también otro estudio controlado por portador, doble ciego, aleatorizado de crema 5% imiquimod aplicada 3 días por semana en uno o dos cursos de tratamiento para queratosis actínica sobre la cabeza. De acuerdo con los autores, los pacientes con lesiones de queratosis actínica sobre la cabeza aplicaron imiquimod o crema vehículo 3 veces por semana durante 4 semanas (período 1), los pacientes con lesiones que permanecían recibieron otro período de tratamiento y completaron las tasas de eliminación parcial se evaluaron con posterioridad al período 1, luego del período 2 (completo) y 1 año después. Los autores concluyeron que imiquimod 3 veces por semana en uno o dos períodos de tratamiento parece ser efectiva para el tratamiento de queratosis actínica en la cabeza, suministrando beneficios clínicos a largo plazo y que algunas recurrencias se producen, de modo que se recomienda un seguimiento a largo plazo. Ver Jorizzo, J., S. Dinehart y otros: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por vehículo de crema imiquimod al

5% aplicada 3 días por semana en uno o dos períodos de tratamiento para queratosis actínica en la cabeza. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 57(2): 265-8 (2007).

Otro estudio abierto de multicentro que utilizaba crema imiquimod al 5% en uno o dos períodos de 4 semanas de tratamiento para queratosis actínica múltiple sobre la cabeza fue realizado e informado también en 2007. De acuerdo con los autores, este fue un estudio abierto, fase IIb que comprendía 180 clínicas y prácticas de dermatología en Alemania, y los pacientes eran eligibles si tenían lesiones AK visibles y clínicamente típicas localizadas en cualquier lugar de la cabeza, excluyendo los párpados superiores e inferiores, fosas nasales, bermellón, y dentro de las orejas. Los autores informaron que los pacientes aplicaron crema de estudio imiquimod en el área de tratamiento una vez por día 3 veces por semana durante 4 semanas (período 1) seguido por un período de post-tratamiento de cuatro semanas y que los pacientes con lesiones AK que permanecían en el área de tratamiento fueron sometidas a un segundo período de tratamiento durante 4 semanas. Aparentemente, el área de tratamiento no se limitó y los pacientes pudieron utilizar uno o dos sachets por aplicación. El tamaño de las áreas de tratamiento y el número de sachets aplicados no se informaron. El número medio de lesiones AK en la base inicial fue 7. Los autores informaron además que 829 pacientes ingresaron al estudio y que, en general, la tasa de desaparición completa fue de 68,9% (571/829), la tasa de desaparición parcial (porcentaje de pacientes con ≥ 75% de reducción ene el número de lesiones AK iniciales) fue 80,2%. Los autores reconocieron que las reacciones locales en la piel (LSR) y las reacciones en el sitio de aplicación (ASR) fueron los episodios adversos más comúnmente informados, y que los cuatro pacientes no continuaron con el estudio debido a las LSR o ASR. Los autores concluyeron que un régimen de tratamiento más corto de crema imiquimod 5%, es decir, una vez por día 3 veces por semana durante 4 semanas para 1 o dos períodos, puede producir tasas de eliminación completa similares a las vistas con 16 semanas de tratamiento con crema imiquimod 5% Aldara® y posee la ventaja de menor exposición a la droga, causando un mejor perfil beneficio-riesgo para el paciente. Ver Stockfleth, E., W. Sterry, y otros: Estudio abierto multicentro que utiliza crema imiquimod 5% en uno o dos períodos de 4 semanas de tratamiento para queratosis actínica múltiple en la cabeza. *British Journal of Dermatology. 157 Suppl 2: 41-6 (2007)*.

Se realizó otro estudio aleatorizado de imiquimod 5% tópico contra 5-fluorouracil tópico contra criocirugía en paciente inmunocompetentes con queratosis actínica,

incluyendo una comparación de resultados clínicos e histológicos que incluían un seguimiento de un año. De acuerdo con los autores, este estudio comparó la eliminación clínica inicial y de 12 meses, la eliminación o depuración histológica, y los resultados cosméticos de crema imiquimod 5% aplicada tópicamente (IMIQ), ungüento 5-fluouracil (5-FU) 5% y criocirugía para el tratamiento de AK de pacientes que fueron aleatorizados en uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: uno o dos períodos de criocirugía (20-40 segundos por lesión), 5-FU tópico (dos veces pro día durante 4 semanas), o uno o dos períodos de imiquimod tópico (tres veces por semana durante 4 semanas cada uno). En este estudio, el área de tratamiento se limitó a un área anatómica de 50 cm^2 o menos. Los autores informaron que: (1) sesenta y ocho por ciento (17/25) de los pacientes tratados con criocirugía, 96% (23/24) de pacientes tratados con 5-FU, y 85% (22/26) de pacientes tratados con IMIQ lograron una depuración clínica inicial, $P = 0.03$; (2) la tasa de eliminación histológica ara criocirugía fue 32% (8/25), 67% (16/24) para 5-FU, y 73% (19/26) en el grupo imiquimod, $P = 0,03$; (3) el seguimiento de 12 meses mostró una alta tasa de lesiones nuevas y recurrentes en brazos 5-FU y criocirugía; (4) la tasa de eliminación sostenida de lesiones individuales inicialmente eliminadas fue 28% (7/25) para criocirugía, 54% (13/24) para 5-FU y 73% (19/26) para imiquimod ($p < 0,01$); (5) la eliminación sostenida del campo de tratamiento total fue 4% (1/25), 33% (8/24), y 73% (19/26) de pacientes con posterioridad a criocirugía, 5-FU, e imiquimod, respectivamente ($P < 0,01$); y (6) los pacientes en el grupo imiquimod se consideraron con los mejores resultados cosméticos ($P= 0,0001$). Los autores concluyeron que el tratamiento con imiquimod de AK resultó en una eliminación sostenida superior y mejores resultados cosméticos comparados con criocirugía y 5-FU y que imiquimod debería considerarse como terapia de primera línea para tratamiento sostenido de AK. Ver Krawtchenko, N., J. Roewert-Huber y otros. Un estudio randomizado de imiquimod 5% tópico contra 5-fluorouracil contra criocirugía en pacientes inmunocompetentes con queratosis actínica: una comparación de resultados clínicos e histológicos que incluyen seguimiento de un año. British Journal of Dermatology. 157 Supl 2: 34-40 (2007).-

También con posterioridad ala aprobación de Aldara® crema imiquimod al 5% para tratar queratosis actínica, se realizó un estudio abierto para evaluar la seguridad y eficacia de la crema imiquimod 5% aplicada una vez por día tres veces por semana en ciclos para tratamiento de queratosis actínicas sobre la cabeza. Durante este estudio abierto, se administró crema imiquimod 5% tres

veces por semana durante cuatro semanas seguido pro cuatro semanas de descanso (ciclo 1) para lesiones AK sobre la cabeza. Si las lesiones AK permanecían visibles al final del ciclo 1, se instituía un segundo ciclo de tratamiento. De acuerdo con los autores, 50% (30 de 60) de los sujetos experimentaron eliminación completa de lesiones AK, y 75% (30 de 40) de los sujetos experimentaron eliminación parcial de lesiones AK después del tratamiento con imiquimod al final del ciclo 2. Los autores concluyeron además que la terapia de ciclo con Imiquimod 5%, cuando se administró tres veces por semana durante cuatro semanas seguida por cuatro semanas de descanso (ciclo 1) combinada con una segunda repetición de ciclo de tratamiento, puede ser una alternativa segura y efectiva para la terapia de imiquimod continuada para el tratamiento de lesiones AK. Los autores advirtieron, sin embargo, que mientras la terapia de ciclo no afecta la tasa de recurrencia de AK a corto plazo, se requiere un seguimiento a largo plazo. Los autores también advirtieron que se necesitan otros ensayos controlados por vehículo y aleatorizados. Ver Rivers J.K. y otros: Estudio abierto para evaluar la seguridad y eficacia de crema imiquimod al 5% aplicada una vez al día tres veces por semana en ciclos para tratamiento de queratosis actínica en la cabeza. *J. Cutan Med Surg.* 12(3): 97-101 (Mayo-Junio 2008).

En vista de lo anterior, existe la necesidad de tratamiento tópico de queratosis actínica mejorada que supera las actuales limitaciones asociadas con el régimen actual de tratamiento tópico aprobado por la FDA para la queratosis actínica, es decir, 16 semanas, dos veces por día, con crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por la FDA.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN.

La presente invención supera las limitaciones antes mencionadas asociadas con el tratamiento de queratosis actínica con crema imiquimod 5% Aldara aprobada por la FDA a través del descubrimiento de regimenes de tratamiento con imiquimod novedosos y mejorados de formulaciones farmacéuticas de imiquimod de baja concentración de dosis y corta duración y regimenes de dosis simplificados para tratar queratosis actínica.

En términos generales, la presente invención provee formulaciones farmacéuticas de imiquimod de menor concentración en dosis, sustancialmente menos irritantes, novedosas y mejoradas, que son adecuadas para la aplicación diaria con relación a regimenes de tratamiento sustancialmente condensados y áreas de tratamiento sustancialmente expandidas, para administración tópica y/o transdérmica de una cantidad efectiva de imiquimod para tratar sujetos a los que se les diagnostica

queratosis actínica (AK) no hiperqueratótica clínicamente típica, preferentemente en la cara o cuero cabelludo con calvicie de pacientes inmunocompetentes. Además, la presente invención provee nuevos tratamientos de queratosis actínica mejorados, en donde: (1) los períodos de tratamiento de la presente invención son sustancialmente de menor duración, es decir, hasta seis semanas y preferentemente hasta cuatro semanas, comparados con los regimenes de tratamiento de 16 semanas actuales aprobados pro la FDA para tratamiento de queratosis actínica; (2) los regimenes de dosis de la presente invención son sustancialmente más simples, es decir, una aplicación diaria cada día durante hasta seis semanas y preferentemente hasta cuatro semanas, comparados con el régimen de dosis actual, es decir, una vez por día pero solamente dos veces por semana durante 16 semanas, para la crema imiquimod 5% Aldara® aprobada pro FDA para tratamiento de queratosis actínica; (3) las áreas de tratamiento de la presente invención son sustancialmente más grandes, hasta alrededor de 250 cm^2, que el área de tratamiento aprobada por FDA, es decir, hasta alrededor de 25 cm^2, para crema imiquimod 5% Aldara® para tratamiento de queratosis actínica; (4) el número de lesiones AK tratadas de acuerdo con la presente invención es sustancialmente mayor, es decir, entre alrededor de 5 y 20 o más lesiones AK por área de tratamiento, que el número de lesiones AK, es decir entre alrededor de 4 y 8 lesiones AK por área de tratamiento generalmente tratadas con la crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por FDA para tratamiento de queratosis actínica; (5) las formulaciones farmacéuticas de imiquimod menos irritantes de la presente invención son formuladas con una menor concentración de dosis, es decir, entre alrededor del 1% y alrededor de 4,25% imiquimod, comparadas con la crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por FDA para tratamiento de queratosis actínica; y (6) se experimenta menor incidencia en el sujeto de reacciones de sitio de aplicación de acuerdo con la presente invención, según se compara con la mayor incidencia en sujetos con respecto a reacciones en el sitio de aplicación con la crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por la FDA y el régimen de tratamiento para tratamiento de queratosis actínico.

En otras palabras, la presente invención provee nuevos tratamientos de queratosis actínico mejorados que cubren mayores áreas de tratamiento, poseen terapias de menor duración, utilizan menores concentraciones de dosis de imiquimod, poseen regimenes de dosis diarios simplificados, y poseen menor incidencia de reacciones en sitio de aplicación, según se compara con el tratamiento de

queratosis actínica con la crema imiquimod 5% Aldara®, según se encuentra actualmente aprobada por la FDA.

La presente invención provee así numerosas y sorprendentes ventajas con respecto a la terapia de crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por la FDA para tratamiento de queratosis actínica. Por ejemplo, la presente invención provee (1) un área de tratamiento de imiquimod expandida que se estima en aproximadamente 200-250 cm^2, por ejemplo, la cara completa o todo el cuero cabelludo con calvicie, (2) un régimen de tratamiento de menor duración, es decir, hasta alrededor de 6 semanas y preferentemente hasta alrededor de 4 semanas, (3) un régimen de dosis simplificado, es decir, una vez por día en cada día del período de tratamiento, (4) menores niveles de imiquimod sistémico en sangre aún cuando el área de tratamiento es ampliamente expandida y se aumente la frecuencia de dosis, (5) el tratamiento de un número mayor de lesiones clínicas por período de tratamiento, por ejemplo, alrededor de 5 a alrededor de 20 lesiones AK o más, y (6) una menor incidencia en el sujeto de reacciones en el sitio de aplicación, aun cuando hay un aumento en la penetración del área de superficie de imiquimod debido al área de tratamiento expandido y las mayores cantidades aplicadas de acuerdo con la presente invención, durante el régimen de tratamiento tópico de queratosis actínico, que la actualmente asociada con la terapia con crema imiquimod 5% Aldara® aprobado por FDA.

Así, la presente invención supera ciertas de las limitaciones asociadas con el tratamiento de queratosis actínica con el tratamiento de queratosis actínica con crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por FDA y se refiere a las necesidades médicas actuales para (1) una mayor área de tratamiento (cara completa o cuero cabelludo con calvicie: > 25 cm^2 vs hasta 25 cm^2 para crema imiquimod 5% Aldara®), (2) un período de tratamiento más corto, por ejemplo dos ciclos de tratamiento de 2 semanas o dos de 3 semanas con un período intermedio sin tratamiento entre los mismos, respectivamente, contra el régimen de tratamiento de 16 semanas completas para crema imiquimod 5% Aldara®, (3) un régimen de dosis más intuitivo)dosis diaria contra dosis dos veces por semana para crema imiquimod 5% Aldara®) y (4) menor incidencia de reacciones en sitio de aplicación.

Las formulaciones farmacéuticas de imiquimod de menor concentración en dosis y menos irritantes de la presente invención pueden comprender:

a) una menor concentración de dosis de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod) para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod; y

b) un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable para imiquimod, cuyo portador comprende un ácido graso, tal como ácido isosteárico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido oleico sin refinar, ácido oleico refinado, tal como ácido oleico Super Refined® NF (por ejemplo, un ácido oleico altamente purificado, es decir un ácido oleico que posee bajas impurezas polares, tal como peróxidos, un valor de peróxido bajo y se comercializa por CHODA: ver por ejemplo, www.crodausa.com) y una combinación de los mismos, en una cantidad total de alrededor del 3% al 45% en peso en base al peso total de la formulación.

Las formulaciones de imiquimod de menor concentración de dosis de la presente invención, especialmente aquellas en donde el portador o vehículo comprende un ácido isosteárico como el ácido graso, se diseñan en forma única para tener estabilidad física y química, solubilidad, propiedades emolientes y el suministro proporcionado de dosis similar o mejora la crema imiquimod 5% Aldara®. Más específicamente, las formulaciones de imiquimod de menor concentración de dosis de la presente invención, especialmente aquellas en donde el vehículo comprende un ácido isosteárico como el ácido graso, se considera que generalmente poseen emoliencia de piel similar o mejorada en el sitio de aplicación y las velocidades de liberación proporcionales a las dosis con respecto a las velocidades de liberación de imiquimod y la cantidad total de imiquimod liberado, con relación a la crema imiquimod 5% Aldara®. En otras palabras, las formulaciones de imiquimod de menor concentración de dosis de la presente invención son influenciadas por la concentración y poseen velocidades de liberación similares a la crema imiquimod 5% Aldara®. Adicionalmente, cuando mayor es la cantidad de imiquimod en la formulación, mayor y más rápida es la cantidad total de imiquimod liberada, demostrando que la cantidad y la velocidad de liberación de las formulaciones dependen de la concentración de imiquimod. Así, mientras las formulaciones de imiquimod de menor concentración de dosis de la presente invención suministran cantidades acumulativas diferentes al stratum corneum y la epidermis, es decir, suministro a piel local, comparado con la crema imiquimod 5% Aldara®, dichas formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis son consideradas como con una relación proporcional y lineal que es similar a la crema imiquimod 5% Aldara® con respecto a velocidad de liberación de imiquimod y la cantidad total de imiquimod liberada y suministrada

localmente a la piel en el tiempo, de modo que las concentraciones de imiquimod en las formulaciones de la presente invención, las velocidades de liberación y la cantidad de imiquimod sin absorber y suministrada al stratum corneun y epidermis, que se ha liberado desde las formulaciones, son generalmente proporcionales y lineales con respecto a la crema imiquimod 5% Aldara®.

Además, las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, especialmente aquellas en donde el vehículo comprende un ácido isosteárico como el ácido graso, son diseñadas en forma única para ser estables y entran dentro del rango de las especificaciones para la crema imiquimod 5% Aldara® disponible comercialmente, tal como viscosidad, pH y estabilidad, incluyendo estabilidad microscópica y macroscópica. Más específicamente, El presente imiquimod constituye las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, especialmente aquellas en donde el vehículo comprende un ácido isosteárico como el ácido graso (grado monógrafo: 90 a 110%) y alcohol bencilo (grado monógrafo: 50 a 105%) permanecen dentro de los límites a alrededor de 25°C y alrededor de 40°C durante un período de un mes y dentro de los límites de alrededor de 25°C y 40°C durante un período de alrededor de seis meses. Además, las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, especialmente aquellas en donde el vehículo comprende un ácido isosteárico como el ácido graso, permanecen estables durante alrededor de seis meses a alrededor de 25°C y 40°C, y también permanecen estables con respecto a la apariencia macroscópica y microscópica, viscosidad (rango monografo: 2000 a 35000 cPS) y pH (rango monografo 4,0 a 5,5). Además, las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención son diseñadas en forma única para cumplir con los requerimientos especificados tanto en la Farmacopeia de los Estados Unidos de América ("USP") y la Farmacopeia Europea ("EP") con respecto a eficacia de conservación y permanecen libres de productos de degraduación cuando se almacenan a alrededor de 25°C/60% Humedad relativa, alrededor de 30°/65% Humedad relativa y alrededor de 40°/75% humedad relativa durante alrededor de uno, dos, tres y seis meses y se analizan a alrededor de 318 nm de longitud de onda.

La presente invención también contempla formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis, que poseen perfiles farmacocinéticos únicos cuando se utilizan, pro ejemplo, con relación a terapias de corta duración para tratar queratosis actínica de acuerdo con la presente invención. A modo de ejemplo, una

formulación de baja concentración de dosis de imiquimod al 3,75% de la presente invención, cuando aproximadamente 500 mg de dicha formulación (alrededor de 18,75 mg imiquimod) o menos se aplica diariamente durante 21 días a un área de tratamiento de alrededor de 200 cm^2 sobre la cara o cuero cabelludo, logra un estado estable en alrededor de la semana 2, por ejemplo, entre alrededor del día 8 y el día 14, y provee un perfil de suero in-vivo seleccionado a partir de lo siguiente (Ver Fig. 54):

(a) Una Tmax Día 21 de alrededor de 4 horas a alrededor 16 horas y preferentemente una Tmax media de alrededor de 7,4 horas con una desviación estándar ("SD") de alrededor de 3,5, una Tmax media de alrededor de 9 horas y una Tmax media geométrica de alrededor de 6,6 horas y un coeficiente de variación ("CV") de alrededor de 48%;

(b) Un Cmax Día 21 de alrededor 0,07 a alrededor 0,6 ng/ml y preferentemente una Cmax medio de alrededor 0,3 ng/ml con una desviación estándar de alrededor de 0,16, una Cmax media de alrededor de 0,35 y una Cmax medio geométrica de alrededor de 0,27 ng/ml y un coeficiente de variación de alrededor de 49 %;

(c) Un Día $T_{1/2}$ de alrededor de 9,7 a alrededor de 84 horas y preferentemente una T1/2 medio de alrededor de 29.3 horas con una desviación convencional de alrededor de 17, una T1/2 media de alrededor de 25,6 horas y una T1/2 media geométrica de alrededor de 26 horas y un coeficiente de variación de alrededor de 58%;

(d) una AUC0-24 Día 21 de alrededor de 1,1 a alrededor de 12 ng hr/ml y preferentemente una AUC0-24 medio de alrededor de 6 ng hr/ml con una desviación estándar de alrededor de 3, una UC0-24 media de alrededor de ng hr/ml y una AUC0-24 media de alrededor de ng hr/ml y coeficiente de variación de alrededor de 52%;

(e) λz de alrededor de 0,03 hr-1 con una desviación estándar de alrededor de 0,01, una λz media de alrededor de 25,6 hr-1 y un λz medio geométrica de alrededor de 0,03 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 49%;

(f) Un Cmin Día 21 de alrededor de 0,06 a alrededor de 0,4 y preferentemente una Cmin de alrededor de 0,20 con SD de alrededor de 0,11, Cmin media de alrededor de 0,19 y una Cmin promedio geométrica de alrededor de 0,17 y un coeficiente de variación de alrededor del 55%;

(g) En el Día 14/7 (una relación de concentración mínima en el Día 14 con respecto a la concentración mínima en el Día 7), una relación media geométrica

mínima de alrededor de 1,09 con un intervalo de confianza al 90% ("CI" dentro de un rango de alrededor de 0,8 a 1,5.

(h) En el Día 21/14 (una relación de concentración mínima en el Día 21 con respecto a la concentración mínima en el Día 14), una relación promedio geométrica mínima de alrededor de 1,33 con un intervalo de confidencia del 90% (CI) dentro de un rango de entre alrededor de 0,9 y alrededor de 1,9;

(i) en el Día 22/21 (una relación de concentración mínima en el Día 22 con respecto a la concentración mínima en el Día 21) una relación media geométrica de concentración mínima de alrededor de 0,93 con un intervalo de confidencia del 90% ("CI" dentro de un rango de entre alrededor de 0,6 y alrededor de 1,3;

(j) una concentración de suero imiquimod de pico medio de alrededor de 0,323 ng/ml en el Día 21;

(k) R_{AUC} Día 21 de alrededor de 1 a alrededor de 7 y preferentemente R_{AUC} medio de alrededor de 4 con una desviación estándar de alrededor de 2, R_{AUC} media de alrededor de 3,5 y R_{AUC} medio geométrico de alrededor de 3,3 y un coeficiente de variación de alrededor de 56%;

(i) Rcmax Día 21 de alrededor de 0,5 a alrededor 5 y preferentemente Rcmax media de alrededor de 3 con una desviación estándar de alrededor de 1,5, Rcmax media de alrededor de 2,7 y una RC media geométrica de alrededor de 2,4 y un coeficiente de variación de alrededor de 54%;

(m) $L\lambda z_{eff}$ Día 21 de alrededor de 0,006 hr-1 a alrededor de 0,08 hr-1 y preferentemente Lz_{eff} medio de alrededor de 0,02 hr-1 con una desviación estándar de alrededor de 0,02, $L\lambda z_{eff}$ medio de alrededor de 0,01 hr-1 y $L\square z_{eff}$ medio geométrico de alrededor de 0,16 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 97%; y

(n) $T^{1/2}_{eff}$ Día 21 de alrededor de 8 hr a alrededor de 110 hr y preferentemente $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 55 hr con una desviación estándar de alrededor de 36, $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 55 hr con una desviación estándar de alrededor de 36, una $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 50 hr y una $T^{1/2}_{eff}$ media geométrica de alrededor de 41 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 66%.

De acuerdo con la presente invención, una concentración de suero pico media se logra con una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Más específicamente, una concentración en suero pico media de alrededor de 0,323 ng/ml se logra con una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de 3,75% de los Ejemplos 23-28 después de alrededor de 18,75 mg de imiquimod aplicado a un área de

tratamiento de alrededor de 200 cm^2 sobre la cara o el cuero cabelludo con calvicie cada día durante 21 días.

Además, la presente invención contempla formulaciones de menor concentración en dosis que son farmacéuticamente equivalentes, terapéuticamente equivalentes, bioequivalentes y/o intercambiables, sin tener en cuenta el método seleccionado para demostrar equivalentes o la bioequivalencia, tal como metodologías de dermatofarmacocinética y farmacocinética, microdiálisis, métodos in vitro e in vivo y/o criterios de valoración clínica. Así, la presente invención contempla formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis que son bioequivalentes, farmacéuticamente equivalentes y/o terapéuticamente equivalentes, especialmente formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% y 3,75% que son bioequivalentes, farmacéuticamente equivalentes y/o terapéuticamente equivalentes, cuando se utilizan diariamente de acuerdo con las menores duraciones de terapia de la presente invención para tratar queratosis actínica, por ejemplo, utilizadas en áreas de tratamiento, tal como la totalidad de cara o cuero cabelludo con calvicie, que se encuentran entre más de alrededor del 25 cm^2 a 250 cm^2 sobre una base diaria durante aproximadamente seis semanas, incluyendo régimen de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x3 semanas, y, preferentemente hasta 4 semanas, incluyendo régimen de tratamiento de 2 ciclos 2 x 2 x 2.

Así, la presente invención contempla: (a) formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis farmacéuticamente equivalentes que contienen la misma cantidad de imiquimod en la misma forma de dosis; (b) formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis bioequivalentes que son químicamente equivalentes y que, cuando se administran a los mismos individuos en los mismos regimenes de dosis, resultan en biodisponibilidades comparables; (c) formulaciones de imiquimod de menor resistencia en dosis terapéuticamente equivalentes que, cuando se administran a los mismos individuos en los mismos regimenes de dosis, proveen esencialmente la misma eficacia y/o toxicidad, y (d) formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis intercambiables de la presente invención que son farmacéuticamente equivalentes, bioequivalentes y terapéuticamente equivalentes.

Por el término ""menor concentración en dosis", tal como se utiliza en la presente, se hace referencia a una formulación farmacéutica que contiene imiquimod en una cantidad de entre alrededor de 1,0% y alrededor de 4,25 % en peso en base al

peso total de la formulación y preferentemente una formulación farmacéutica que contiene imiquimod en una cantidad de alrededor de 2,5% o alrededor de 3,75%.

Por el término terapia de "menor duración", tal como se utiliza en la presente, se hace referencia a la aplicación tópica diaria de una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento definida diagnosticada con lesiones AK por un período total de tratamiento de hasta alrededor de 6 semanas, dependiendo de cuál formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención es seleccionada para la aplicación diaria, y más preferentemente un período de tratamiento total de alrededor de 4 semanas, en donde un período de descanso intermedio opcional (sin tratamiento) de hasta alrededor de 3 semanas, y más preferentemente un período de descanso (sin tratamiento) de hasta alrededor de 2 semanas, puede tomarse en algún punto durante el período de tratamiento, para tratar queratosis actínica. De esa forma, la "terapia de corta duración" puede incluir, a modo de ejemplo, una duración total de 9 semanas (3 semanas con tratamiento, 3 semanas sin tratamiento, 3 semanas con tratamiento), y más preferentemente 6 semanas (2 semanas con tratamiento, 2 semanas sin tratamiento, 2 semanas con tratamiento) desde el inicio de la dosis al final de la dosis, incluyendo el período de descanso. No obstante, los expertos en el arte deben entender que los regimenes de tratamiento de 2 ciclos con un período de tratamiento entre los mismos resultan preferidos. Además, las menores duraciones de terapia pueden también incluir un período de examen de 8 semanas (sin otro tratamiento) a continuación del período de tratamiento.

El término "terapia de menor o corta duración" de la presente invención también se refiere a un régimen de tratamiento de dos ciclos que comprende un régimen de tratamiento de 4 semanas o seis semanas, en donde cada ciclo de tratamiento comprende dos o tres semanas de aplicaciones de una vez por día de una cantidad efectiva de imiquimod, para cada día del ciclo, separadas por un período sin tratamiento de 2 semanas o 3 semanas, respectivamente, como se indica a continuación:

(a) aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento afectada con queratosis actínica una vez por día durante catorce (14) días consecutivos o 2 semanas (ciclo 1- en tratamiento), seguido por sin aplicación durante catorce (14) días o 2 semanas (sin tratamiento), seguido nuevamente por aplicación de una cantidad efectiva al área afectada una vez por día durante catorce (14) días o 2 semanas (ciclo 2- en tratamiento) para un total de veintiocho (28) dosis o cuatro

semanas de terapia de aplicación para tratar queratosis actínica en forma efectiva; o

(b) aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento afectada con queratosis actínica una vez por día durante veintiún (21) días consecutivos o 3 semanas (ciclo 1- en tratamiento), seguido por la falta de aplicación durante veintiún (21) días o 3 semanas (sin tratamiento), seguido nuevamente con aplicación de una cantidad efectiva de imiquimod una vez por día al área afectada durante veintiún (21) días o 3 semanas (ciclo 2- en tratamiento) durante un total de cuarenta y dos (42) dosis o seis semanas de terapia de aplicación para efectivamente tratar queratosis actínica.

Tal como se indica anteriormente, cuando las cortas duraciones de terapia se utilizan en combinación con formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, se encuentra en forma sorprendente que (1) pueden utilizarse regimenes de dosis diarios simplificados, (2) puede expandirse el área de tratamiento, por ejemplo, para tratar áreas de más de alrededor de 25 cm^2, pro ejemplo, áreas tan grandes como aproximadamente 200 cm^2 – 250 cm^2 o más (por ejemplo, la cara completa o el cuero cabelludo con calvicie) pueden ahora ser tratados, y (3) el número de lesiones AK a ser tratadas es mayor, pro ejemplo, entre alrededor de 5 y 20 lesiones AK o más por área de tratamiento. También en forma sorprendente, se encuentra que le área de tratamiento expandida y el mayor número de lesiones AK pueden tratarse efectivamente con formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis sin inducir reacciones o irritaciones en la piel locales significantes en el área de tratamiento o episodios adversos que limitan el tratamiento que podrían producir la terminación de la termina prematura o períodos de descanso voluntarios importantes de varios días que generalmente se asocian con mayores concentraciones de terapia con imiquimod. También se encuentra en forma sorprendente que tanto como alrededor de 250 y 500 mg o más de una formulación de imiquimod de baja concentración en dosis puede utilizarse por aplicación de acuerdo con la presente invención, especialmente cuando las cortas duraciones de terapia se utilizan en combinación con las formulaciones de imiquimod de baja concentración en dosis de la presente invención.

En comparación, la crema imiquimod al 5% Aldara® de la FDA para queratosis actínica se refiere a un área de tratamiento definida como un área contigua de aproximadamente 25 cm^2 sobre la cara (por ejemplo, frente o una mejilla) o el cuero cabelludo, tratando no más de alrededor de 4 a 8 lesiones de AK por área

de tratamiento, un esquema de dosis de solamente dos veces por semana durante un total de 16 semanas en el área de tratamiento definida sobre la cara o cuero cabelludo (pero no ambos en forma concurrente) y la aplicación de no más de 250 mg de crema imiquimod 5% Aldara® al área de tratamiento por aplicación.

También en forma sorprendente, los puntajes totales de reacciones en la piel locales y las clasificaciones de eritema de reacción local de piel media que se generan durante las terapias de corta duración con formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de acuerdo con la presente invención, crean patrones únicos bimodales o de joroba de camello que son paralelos a los tratamientos de imiquimod de 2 ciclos de la presente invención, en donde (1) la mayor graduación total de reacción local de piel y la graduación media de eritema de reacción en piel local generalmente y en forma característica se producen o alcanzan su pico durante o al final del primer ciclo de tratamiento, (2) la graduación total de reacción local de piel y la graduación media de eritema de reacción local de piel vuelven a normal o inicial o alrededor de normal o inicial al final del período sin tratamiento entre ciclos, (3) graduación de suma de reacción local de piel y el puntaje o graduación medio de eritema de reacción local de piel son nuevamente experimentados por el sujeto durante o al final del segundo ciclo de tratamiento en generalmente aunque no necesariamente una graduación reducida, tal como se compara con la graduación total de reacción en piel local y la graduación de eritema de reacción local de piel media durante el primer ciclo de tratamiento, y (4) la graduación total de reacción local de piel y la graduación media de eritema de reacción local de piel generalmente vuelven a normal o inicial rápidamente después del segundo ciclo de tratamiento. Ver, por ejemplo, las Figuras 18, 18A-B, 20, 20A-B y 43-50 y Ejemplo 28.Cuando el modelo bimodal o de joroba de camello de la graduación total de reacción local de piel y la graduación media de eritema de reacción local de piel se representan como gráficos bidimensionales, en donde la graduación total de reacción local de piel y la graduación media de eritema de reacción local de piel se miden sobre el eje vertical y las visitas de sujeto durante la terapia de dos ciclos con imiquimod se miden sobre el eje horizontal, se observan los patrones bimodales o de joroba de camello únicos. –Ver, por ejemplo, las Figuras 18, ¡8 A-B, 20, y 20 A-B. En vista de este resultado inesperado que la graduación total de reacción local de piel y la graduación media de eritema de reacción local de piel generalmente se reducen en forma total durante el curso de la terapia y vuelven a normal o inicial al final del período sin tratamiento de dos semanas entre los dos ciclos de tratamiento y

nuevamente vuelven a normal o inicial a alrededor del final del segundo ciclo de tratamiento, el cumplimiento de la terapia con imiquimod debería ser significativamente mejorada y los resultados terapéuticos, por ejemplo, eliminación completa o eliminación parcial o reducción de las lesiones AK, deberían lograrse en forma más consistente.

También en forma bastante sorprendente, la eficacia lograda por las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis cuando se utilizan en cualquiera de las terapias de corta duración, por ejemplo, regimenes de tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas o tres semanas, de la presente invención para el tratamiento de queratosis actínica con respecto a eliminación total, eliminación parcial y una reducción en el número de lesiones AK, es estadísticamente importante con respecto al placebo. Ver, por ejemplo, Fig. 51. Es también sorprendente que la eficacia lograda para el tratamiento de queratosis actínica con respecto a la eliminación completa o eliminación parcial de lesiones AK es básica y estadísticamente equivalente entre las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis en los regimenes de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas de la presente invención cuando se utilizan iguales formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de acuerdo con el régimen de tratamiento de 2 ciclos y se compara con otro entre los dos regimenes de tratamiento de 2 ciclos. Ver, Figura 51. Aún en forma más sorprendente, sin embargo, la eficacia lograda por una formulación imiquimod al 3,75% de menos concentración en dosis cuando se utiliza en un régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas de la presente invención para tratamiento de queratosis actínica con respecto a la eliminación parcial de lesiones AK, es estadísticamente importante con respecto a la formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% cuando se utiliza en un régimen de tratamiento de dos ciclos de dos semanas o de tres semanas. Ver, por ejemplo, Figura 51. No obstante, debería notarse que las eficacias que se logran con respecto a la eliminación completa y eliminación parcial para formulación imiquimod de menor concentración en dosis, es decir, 2,5% o 3,75%, cuando se utilizan en un régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas de acuerdo con la presente invención se encuentran a alrededor de un nivel de 95% de confidencia y un valor P de menos de alrededor de .001 contra placebo. Ver, Figura 51. También debería notarse que el valor P de eficacia que se logra para la eliminación parcial para una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contra una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5

que se utiliza de acuerdo con un régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas de la presente invención es de alrededor de 0,047 o 0,034, respectivamente. Ver, por ejemplo, Figura 51.

También es bastante sorprendente que la eficacia lograda por una formulación de imiquimod 3,75% de menor concentración en dosis cuando se utiliza en un régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas de la presente invención para tratamiento de queratosis actínica con respecto a una reducción en el número de lesiones AK es estadísticamente importante con respecto a la formulación imiquimod 2,5% de menor concentración en dosis cuando se utiliza en un régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas, pero sin diferencia o esencialmente equivalente cuando se utilizan ambas formulaciones imiquimod de menor concentración en dosis en un régimen de tratamiento de 2 ciclos de tres semanas, de acuerdo con la presente invención. Ver, por ejemplo, Fig. 51. Debería notarse que el valor P de eficacia que se logra para una reducción en porcentaje en el número de lesiones AK para una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% contra una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% que se utiliza de acuerdo con la invención con un régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas de la presente invención es de alrededor de 0,048 o alrededor de 0,133, respectivamente. Sin embargo, el valor P de 0,133 no es estadísticamente importante. Ver, por ejemplo, Fig. 51.

Es también bastante sorprendente que se considere que no se logre una importancia estadística en eficacia entre el régimen de tratamiento de 2 ciclos de tres semanas contra un régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas independientemente de la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis utilizada para tratar queratosis actínica. Ver, por ejemplo, Fig. 52. En otras palabras, se considera que no hay un beneficio de eficacia adicional con el régimen de tratamiento de 2 ciclos de tres semanas más prolongado que el régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas de la presente invención para tratar queratosis actínica, independientemente de cual formulación de imiquimod de menor concentración en dosis se utiliza en cualquier régimen de tratamiento de dos ciclos de acuerdo con la presente invención. Ver, por ejemplo, Figuras 52, 1-13G, 25-27, 36-38 A y 42. Debería notarse que los valores P que se logran para (a) eliminación completa, (b) eliminación parcial y (c) una reducción del número de lesiones, para los regimenes de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas y regimenes de tratamiento de 2 ciclos de tres semanas de la presente invención

son (a) alrededor de 0,462 Modelo Lineal General ("GLM") y alrededor de 0,499 (LA), (b) alrededor de 0,233 (GLM) y alrededor de 0,164 (LA), y (c) alrededor de 0,635 (GLM), respectivamente. Ver, por ejemplo, Figura 52.

Mientras se considera que no existe mayor eficacia obtenida entre los dos regimenes de tratamiento de 2 ciclos de la presente invención, se encuentra que existe generalmente una mayor incidencia de efectos secundarios, por ejemplo, reacciones de piel locales, y períodos de descanso asociados con período de tratamiento de dos ciclos de tres semanas según se compara con el período de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas cuando la formulación imiquimod de menor concentración en dosis es utilizada en cada uno de los regimenes de tratamiento de 2 ciclos de acuerdo con la presente invención. Aunque exista un aumento en incidencia de efectos secundarios y periodos de descanso asociados con el régimen de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas, se considera que aún se mantiene un perfil de seguridad aceptable cuando se utilizan los regimenes de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas de acuerdo con la presente invención. Ver, por ejemplo, Figuras 14 A-23, 28, 28 A-B y 39-42. No obstante, se encuentra en forma sorprendente que existe una menor incidencia en los sujetos de reacciones en el sitio de aplicación asociadas con cualquiera de los periodos de tratamiento de dos ciclos de la presente invención que las asociadas con el uso de la crema imiquimod 5% Aldara® para tratar queratosis actínica de acuerdo con el régimen de tratamiento aprobado por la FDA, aún cuando la crema imiquimod 5% Aldara® se aplique solamente dos veces por semana en un área de tratamiento de alrededor de 25 cm^2 durante 16 semanas. Ver, pro ejemplo, las Figuras 28, 28 A-B, 41 y 41A. Así, los expertos en el arte deberían comprender que, mientras los regimenes de tratamiento de 2 ciclos de la presente invención proveen regimenes de dosis eficaces con perfiles de seguridad aceptables, que son cortos y más convenientes para uso por parte del paciente que el régimen de dosis actualmente aprobado por la FDA para la crema imiquimod 5% Aldara®, para tratar queratosis actínica, el régimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas de la presente invención resulta preferido. Debería entenderse también que las cortas duraciones de terapia y las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención se consideran optimizadas para tratar queratosis actínica. Por "optimizada" se entiende en la presente que las cortas duraciones de terapia y las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención son diseñadas para lograr eficacia, estabilidad y perfiles de velocidades de liberación que son por lo menos

esencialmente equivalentes a y lineales con la crema imiquimod 5% Aldara®, respectivamente, pero sin un perfil de seguridad aceptable mejorado.

Por el término "perfil de seguridad aceptable", se entiende en la presente que el tratamiento de queratosis actínica con una terapia de corta duración y una formulación imiquimod de menor concentración en dosis de acuerdo con la represente invención, incluyendo los regimenes de tratamiento de 2 ciclos, no causa efectos secundarios limitativos o períodos de descanso en un número considerable de sujetos sometidos a terapia por queratosis actínica a un nivel que cause la terminación anticipada del tratamiento. El término "perfil de seguridad aceptable" se refiere también al tratamiento de queratosis actínica con una corta duración de terapia y una menor formulación de menor concentración en dosis de la presente invención con una menor incidencia en el sujeto de reacciones en el sitio de aplicación según se compara con el tratamiento de queratosis actínica con crema imiquimod 5% Aldara®.

En forma también bastante sorprendente, se encuentra que, cuando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis, es decir, alrededor de 2,5 se utiliza en un régimen de tratamiento de 2 ciclos, 2x2x2 semanas, de acuerdo con la presente invención, para tratar queratosis actínica en mujeres, se logra una tasa de eliminación, inclusive de eliminación completa y eliminación parcial, de alrededor del 60%. Ver la Fig. 31. En forma igualmente sorprendente, se encuentra que cuando se utiliza una formulación de baja concentración en dosis, es decir, alrededor de 3,75%, en un régimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas o un de dos ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, de acuerdo con la presente invención, para tratar queratosis actínica diagnosticada en hombres o mujeres o en sujetos con piel Tipo I, II o II, se obtienen 10 lesiones o menos en inicio, o con lesiones en la cara o cuero cabelludo, tasas de eliminación equivalentes o comparables, inclusive de eliminación completa y parcial. Ver, por ejemplo, Figuras 31, 33, 33 A, 34, 34 A, 35 y 35 A-B. También en forma sorprendente, se encuentra que cuando una crema imiquimod de menor concentración en dosis, es decir, alrededor de 3,75%, se utiliza en un régimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas o de 2 ciclos, 3 x 3 x 3 semanas, de acuerdo con la presente invención, para tratar queratosis actínica diagnosticada en sujetos de 65 años de edad o más o en sujetos que poseen más de 10 lesiones en la base de inicio. Ver, por ejemplo, Figs. 32, 32 A, 34 y 34 A.

Se encuentra también en forma sorprendente que, cuando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis se utiliza con relación a una terapia

de corta duración, por ejemplo, un régimen de tratamiento de dos ciclos de dos semanas o tres semanas, de la presente invención para tratamiento de queratosis actínica, la graduación del "Investigators Global Integrated Photodamage" ("IGIP") es significativamente mejorada según se compara con la línea inicial Ver, por ejemplo, las Figuras 24 y 53. Por ejemplo, y tal como se muestra en la Figura 53, cuando los estudios de imiquimod al 3,75% se combinan, aproximadamente 44% (132 de 299= de los sujetos sometidos a tratamiento muestra una mejora significativa, aproximadamente 25% (76 de 299) de los sujetos sometidos a tratamiento muestran mucho mejoramiento y aproximadamente 17% (51 de 299) de los sujetos sometidos a tratamiento muestras leve mejora en la graduación IGIP a partir de la línea inicial, mientras que cuando se combinan los estudios de imiquimod al 2,5%, aproximadamente 32% (97 de 304) de los sujetos sometidos a tratamiento muestran una mejora significativa, aproximadamente 26% (78 de 304) de los sujetos sometidos a tratamiento muestran mayor mejora y aproximadamente 23% (69 de 304) de los sujetos sometidos a tratamiento muestras una mejora leve en la graduación o puntaje IGIP a partir de la línea inicial.

Los elementos salientes de una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención son (a) imiquimod y (b) un ácido graso, por ejemplo, ácido isosteárico, palmítico, esteárico, linoleico, oleico sin refinar o ácido oleico refinado, tal como ácido oleico Super Refined® NF (por ejemplo, un ácido oleico altamente purificado, es decir, un ácido oleico que posee bajas impurezas polares, tales como peróxidos, un bajo valor peróxido y se comercializa por CRODA; ver, por ejemplo, www.crodausa.com) y mezclas de los mismos. Una formulación farmacéutica de la invención puede ser en cualquier forma conocida en el arte, tal como una crema un ungüento, una espuma, un gel, una loción o una composición adhesiva sensible a la presión, en donde cada forma contiene los elementos necesarios en cantidades particulares y que además contiene varios elementos adicionales.

Una crema de la invención contiene una cantidad efectiva de imiquimod, tal como entre alrededor de más del 1% y alrededor de 4,25% en peso de imiquimod, en base al peso total de la crema; alrededor del 5% a alrededor del 30% en peso de ácido graso, en base al peso total de la crema; e ingredientes opcionales tales como emolientes, emulsionantes, espesantes y/o conservantes.

Un ungüento de la invención contiene una base de ungüento además de imiquimod y ácido graso. Un ungüento de la invención contiene una cantidad

efectiva de imiquimod, tal como entre alrededor de más del 1% y alrededor del 4,25 % en peso de imiquimod; alrededor de 3% y 45%, más preferentemente alrededor de 3% a 30% en peso de ácido graso; y alrededor de 40% a 95% en peso de base ungüento, en donde todos los pesos son en base al peso total del ungüento. Opcionalmente, un ungüento de la invención puede también contener emulsionantes, emolientes y espesantes.

Una composición adhesiva sensible a la presión de la invención contiene imiquimod, ácido graso, y un adhesivo. Los adhesivos utilizados en una composición adhesiva sensible a la presión de la invención son sustancialmente y químicamente inertes a imiquimod en forma preferida. Una composición adhesiva sensible a la presión de la invención preferentemente contiene una cantidad efectiva de imiquimod, tal como entre alrededor del 1% al 4,25% en peso de imiquimod; alrededor del 10% a alrededor del 40% en peso, más preferentemente alrededor del 15% al 30% en peso, y más preferentemente alrededor del 20% al 30% en peso de ácido graso; todos los pesos se basan ene el peso total de la composición adhesiva sensible a la presión.

Opcionalmente, las composiciones adhesivas sensibles a la presión de la invención pueden también contener uno o más estimulantes de penetración en la piel. La cantidad total de estimulantes de penetración en la piel presentes en una composición adhesiva sensible a la presión de la invención es preferentemente de alrededor de 3% a alrededor del 25% en peso, y más preferentemente alrededor de 3% al 10% en peso en base al peso total de la composición adhesiva sensible a la presión.

Un material en lámina revestido de adhesivo sensible a la presión de acuerdo con la invención puede realizarse a partir de una composición adhesiva sensible a la presión de la invención en la forma de un artículo tal como una cinta, un parche, una lámina o una envoltura.

Una formulación de menor concentración en dosis de la presente invención puede utilizarse para administrar en forma tópica y/o transdérmica una cantidad efectiva de imiquimod para efectivamente tratar la queratosis actínica con terapia de corta duración y con un perfil e seguridad aceptable. Así, las formulaciones de menos concentración en dosis de acuerdo con la presente invención pueden aplicarse a cualquier lugar adecuado, por ejemplo, en forma tópica o dérmica, labio y/o superficies mucosales. En el caso de la aplicación dérmica, por ejemplo, dependiendo de la concentración, la composición de formulación y la superficie dérmica, el efecto terapéutico de imiquimod puede extenderse solamente a las

capas superficiales de la superficie dérmica o a tejidos debajo de la superficie de la piel.

Debería entenderse que mientras se contemplan las formulaciones de menor concentración en dosis de la presente invención que contienen, en peso en base al peso total de la formulación, entre alrededor de 1% a 4,25% imiquimod, preferentemente se contemplan entre alrededor de 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0% y 4,25%, y más preferentemente entre alrededor de 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%,3,75%, y 4,0%, y más preferentemente alrededor de 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5% y 3,75%. Las formulaciones de menor concentración en dosis de la presente invención que contienen alrededor de 2,5% imiquimod o alrededor de 3,75% imiquimod en peso en base al peso total de la formulación resultan mayormente preferidos. Debería también entenderse que también son preferidas las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, que poseen velocidad des liberación proporcionales a la dosis con respecto a las tasas de liberación de imiquimod y la cantidad total de imiquimod liberado, con relación a la crema imiquimod 5% Aldara®.

Así, los expertos en el arte debería entender que una cantidad de imiquimod presente en una formulación de la presente invención será una cantidad efectiva cuando una formulación de la presente invención se aplica diariamente de acuerdo con una terapia de corta duración tal como se describe en la presente a un área objetivo diagnosticada con queratosis actínica y se permitirá que cada aplicación individual permanezca en contacto con el área objetivo durante un tiempo suficiente para permitir que una cantidad efectiva de imiquimod elimine dicha enfermedad o las lesiones de la enfermedad, elimine parcialmente el número de lesiones de dicha enfermedad, reduzca el número de lesiones, prevenga la recurrencia de dicha enfermedad sin inducir reacciones en piel locales o efectos adversos que limiten el tratamiento, en un número considerable de personas sometidas a tratamiento. Por ejemplo, cuando se trata queratosis actínica de acuerdo con la presente invención, una cantidad efectiva logrará una eliminación parcial en lesiones AK como un punto de evaluación objetivo, pro ejemplo, por lo menos alrededor de 40% y preferentemente por lo menos alrededor de 50% y más preferentemente por lo menos alrededor de 60% y aún más preferentemente pro lo menos alrededor de 70% y más preferentemente por lo menos alrededor de 75% en reducción del número de lesiones AK en el área de tratamiento comparada con la línea de base o inicial, o por lo menos alrededor del 60% y

preferentemente por lo menos alrededor del 70% y aún más preferentemente pro lo menos alrededor del 80% y más preferentemente pro lo menos alrededor del 90% en reducción media del número de lesiones AK en el área de tratamiento comparada con la línea inicial como un punto final de evaluación secundario, o por lo menos alrededor del 25% de eliminación completa y preferentemente por lo menos alrededor del 30% de eliminación completa y aún más preferentemente por lo menos alrededor de 35% en eliminación completa y más preferentemente por lo menos alrededor del 45% de eliminación completa de las lesiones AK como un punto de evaluación primaria. Ver, por ejemplo, Figuras 36, 36A, 37, 37A, 38 , 51 y 52. Por "eliminación completa", tal como se utiliza en la presente, el término se refiere a la ausencia de lesiones AK clínicamente visibles o palpables en el área de tratamiento.

Los resultados del uso de formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de acuerdo con las terapias de corta duración de la presente invención demuestran que las formulaciones de imiquimod de menor concentración de dosis una vez por día durante períodos de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas son efectivas y bien toleradas para tratamientos de queratosis actínica sobre la cara o cuero cabelludo con calvicie. Los regimenes de dosis condensadas de la presente invención permiten periodos de tratamiento cortos, minimizando la exposición a imiquimod y sostienen además un perfil beneficio-riesgo mejorado, según se compara con la terapia de dos veces por semana de 16 semanas con crema imiquimod 5% Aldara® aprobada por la FDA.

Los beneficios de tratamiento con formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de acuerdo con la terapia de corta duración de la presente invención incluye eliminación completa o eliminación parcial (≥ 66%, preferentemente ≥ 75%, aún más preferentemente ≥ 88 % y aún más preferentemente ≥ 95%) de lesiones AK para una mayoría de los sujetos que son tratados. Ver el Ejemplo 24 y las Figuras 51 y 52. Más particularmente, se logran eliminaciones completas o parciales de lesiones AK de la siguiente manera: (1) ≥ 35% (57 de 160 sujetos) de eliminación completa se logra para un tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de la presente invención; (2) ≥ 30% (49 de 160 sujetos) en eliminación completa se logra para un tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas utilizando una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de la presente invención: (3) ≥ 34% (55 de 162 sujetos) eliminación

completa se logra para un tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas utilizando una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de la presente invención; y (4) ≥ 25% (41 de 164 sujetos) en eliminación completa se lora para un tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de la presente invención; mientras (5) ≥ 59% (95 de 160 sujetos) en eliminación parcial se logra para un tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de la presente invención; (6) ≥ 48% (77 de 160 sujetos) de eliminación parcial se logra para un tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas utilizando una formulación imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención; (7) ≥ 53% (87 de 162 sujetos) eliminación parcial se logra para un tratamiento de 2 ciclos de 3 semanas utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención; y (8) ≥ 42% (0 de 164 sujetos) en eliminación parcial se logra para un tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de la presente invención. Aunque los sujetos que son tratados con formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis e acuerdo con las terapias de corta duración de la presente invención pueden experimentar reacciones locales en la piel (LSR), ver por ejemplo, las Figuras 16 A-20, 20 A-B y 29 y 40, el tratamiento es bien tolerado y existe una marcada incidencia menor en los sujetos ala reacciones en el sitio de aplicación, por ejemplo, ver las Figuras 14 A-E, 28, 28 A-B, 41 y 41 A, tal como se compara con el régimen de tratamiento de crema imiquimod 5% Aldara ®, es decir, terapia AK dos veces por semana durante 16 semanas.

Esta misma mayor "área de tratamiento" de la presente invención puede definirse como un área de más de 25 cm^2 (por ejemplo un área de tratamiento de más de 3 cm x 5 cm de área en cualquier forma) y hasta entre alrededor de 200 cm^2 y 250 cm^2 o más sobre la cara (por ejemplo frente y una mejilla) o sobre el cuero cabelludo con calvicie, incluyendo la cara completa o el cuero cabelludo completo. El número de lesiones AK a ser tratadas en el área de tratamiento puede ser del orden de alrededor de 5 a 20 o más. Debería también apreciarse por parte de los expertos en el arte que la presente invención también logra el beneficio adicional del descubrimiento y aparición clínica y posterior erradicación completa o parcial de lesiones AK incipientes (subclínicas) en el área de tratamiento. Actualmente se considera que, debido a que el área de tratamiento excede los 25 cm^2, las

formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis y la terapia de corta duración, cuando se llevan a la práctica de acuerdo con la presente invención, aumentarán la tolerancia y el cumplimiento del sujeto, mejorarán los resultados terapéuticos, por ejemplo, eliminación completa o eliminación parcial o reducción de lesiones AK, menor incidencia en sujetos de reacciones en sitio de aplicación (ver, por ejemplo, las Figuras 28, 28 A-B, 41 y 41 A), y reducirán los períodos de descanso voluntarios (ver, por ejemplo, las Figuras 39 y 39 A) durante la terapia, según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara® si se aplica a la misma área de tratamiento mayor de acuerdo con la presente invención. Además, se considera que, debido a que el área de tratamiento expandida es mucho mayor que el área de tratamiento más pequeña, es decir menor o igual a aproximadamente 25 cm^2, actualmente tratada con crema imiquimod 5% Aldara ®, el área de tratamiento expandida de la presente invención tendrá mayor ponderación con respecto a la piel no lesionada/normal que la previamente experimentada con el área menor de tratamiento tratada con crema imiquimod 5% Aldara®. En forma preferida, la concentración de imiquimod aplicada es de entre alrededor de 1% a alrededor de 4,25 % en peso en base al peso total de una formulación de la presente invención. Asimismo, para tratar queratosis actínica de acuerdo con la presente invención, una cantidad efectiva de imiquimod debería aplicarse una vez por día durante por lo menos hasta alrededor de 6 semanas, por ejemplo, una vez por día durante 2 o 3 semanas completas (14 o 21 días) en un área de tratamiento definido o diagnosticado sobre, por ejemplo, la cara o el cuero cabelludo con calvicie (ciclo 1), luego se interrumpe o discontinúa durante 2 o 3 semanas (14 o 21 días), un período de descanso programado, seguido por aplicación nuevamente una vez por día durante 2 o 3 semanas completas (14 o 21 días) al área de tratamiento definido (ciclo 2) para obtener un punto de evaluación secundario y más preferentemente primario, por ejemplo, para lograr por lo menos una reducción del 75% en lesiones AK como un punto de evaluación secundario objetivo y más preferentemente eliminación completa de las lesiones AK como un punto de evaluación primario. Asimismo, cuando se trata queratosis actínica de acuerdo con los períodos de tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o tres semanas de la presente invención, una cantidad efectiva de imiquimod aplicada al área de tratamiento no solamente logrará un punto de evaluación secundario o primario, sino que también inducirá una menor incidencia en los sujetos en cuanto a reacciones de la piel en el sitio de aplicación y un menor número de períodos de descanso voluntarios tomados por el sujeto en el tratamiento en curso, por

ejemplo, no más de alrededor del 11% y más preferentemente no más del 7% de los sujetos tomará uno o más períodos de descanso durante el período de tratamiento corto de 2 ciclos de dos semanas o no más de alrededor del 17% y más preferentemente no más de alrededor del 27% de los sujetos tomarán uno o más períodos de descanso durante el período de tratamiento corto de 2 ciclos de tres semanas. Ver, por ejemplo, Figuras 21, 39 y 39 A.

Mientras la presente invención ha identifico lo que se consideran las concentraciones preferidas de formulaciones de imiquimod, los números de aplicaciones por semana y las duraciones de terapia, los expertos en el arte deberían entender que la presente invención contempla cualquier concentración efectiva de imiquimod en una formulación que suministra una cantidad efectiva de imiquimod y cualquier número de aplicación por semana durante un corta duración de terapia, tal como se describe en la presente, que puede efectivamente tratar queratosis actínica, sin causar reacciones en la piel locales que limiten el tratamiento o episodios adversos relacionados, incluyendo demasiados períodos de descanso.

El resumen anterior de la presente invención no está destinado a describir cada realización revelada o cada implementación de la presente invención. La descripción que sigue más particularmente ejemplifica las realizaciones ilustrativas. En diversos lugares en toda la aplicación, se proveen directivas a través de listas de ejemplos, y dichos ejemplos pueden utilizarse en varias combinaciones. En cada caso, la lista enunciada sirve solamente como un grupo representativo y no debería interpretarse como una lista exclusiva.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Lo anterior y otros objetos, ventajas y características de la presente invención, y la manera en que la misma se lleva a cabo, se harán más fácilmente evidentes al considerar la descripción detallada de la invención, tomada conjuntamente con las figuras y ejemplos adjuntos, que ilustran una realización, en donde:

La Figura 1 muestra las medidas de eficacia de las tasas de eliminación completa por estudio para los estudios GW01-0702, GW01-0703, GW01-0704 y GW01-0705 para el régimen de tratamiento de 2 ciclos 2 x 2 x 2 (2 semanas) y para el régimen de tratamiento de 2 ciclos 3 x 3 x 3 (3 semanas).

La Figura 1 A es un resumen de los puntos de evaluación de eficacia primarios y secundarios para el régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas con relación a población ITT para los estudios GW01-0702 y GW01-0704. La eliminación completa se define como la ausencia de lesiones AK clínicamente visibles o

palpables en el área de tratamiento. La eliminación parcial se define como por lo menos una reducción del 75% en el número de lesiones AK en el área de tratamiento comparado con la línea de base o inicio. Los valores P son del ensayo Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por sitio de análisis, tomando 2 grupos de tratamiento por vez. Los valores P marcados con ** son estadísticamente importantes utilizando el procedimiento Benferroni modificado por Hochberg. La observación LOCF = Last se lleva adelante. Los intervalos de confianza se calculan utilizando estadísticas binomiales exactas. Tal como se utiliza en esta Fig. 1, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 2 muestra las mediciones de eficacia de la eliminación completa, por punto en el tiempo, para los estudios GW01-0702 y GW01-0704 para el régimen de tratamiento de 2 ciclos 2 x 2 x 2 (2 semanas). Tal como se utiliza en la Figura 2, "Eliminación completa" se refiere a la tasa de eliminación completa de las lesiones AK, "Inicio Ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "Post cuatro semanas" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "EOS" se refiere a Final de Estudio.

La Figura 2A muestra una tasa de eliminación completa contra la población ITT de semana de estudio para el estudio GW01-0702. Los puntos que se marcan con ** muestran la diferencia estadística con placebo. Tal como se utiliza en esta Figura 2 A, "Tasa de eliminación completa" se refiere a la tasa de eliminación completa de la lesión AK, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 2B muestra una tasa de eliminación completa contra semana de estudio de una población ITT para estudio GW01-0704. Los puntos que se marcan con ** muestran la diferencia estadística con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la importante diferencia estadística entre los tratamientos activos. Tal como se utiliza en esta Figura 2B, "Tasa de eliminación completa" se refiere a la tasa de eliminación completa de lesión AK, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 3 muestra las medidas de eficacia de la eliminación completa, por punto en el tiempo, para los estudios GW01-0703 y GW01-0705 para el régimen de tratamiento de 2 ciclos 3 x 3 x 3 (3 semanas). Tal como se utiliza en esta Fig. 3, "Eliminación completa" se refiere a la eliminación completa de las lesiones AK, "Inicio ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "Post 4 semanas" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "EOS" se refiere a final del estudio. Ver también las Figuras 2A y 2B.

La Figura 3 A muestra una tasa de eliminación completa contra la semana de estudio de una población ITT para el estudio GW01-0703. Los puntos que se marcan con ** muestran la diferencia estadística con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la importante diferencia estadística con tratamientos activos. Tal como se utiliza en esta Fig. 3A, "Tasa de eliminación completa" se refiere a la tasa de eliminación completa de lesiones AK, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 3B muestra una tasa de eliminación completa contra la semana de estudio de una población ITT para el estudio GW01-0705. Los puntos que se marcan con ** muestran la diferencia estadística con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la importante diferencia estadística con tratamientos activos. Tal como se utiliza en esta Fig. 3B, "Tasa de eliminación completa" se refiere a la tasa de eliminación completa de lesiones AK, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 4 A muestra las tasas de eliminación parcial al final del estudio de un régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas de una población ITT para los estudios GW01-0702 y GW01-0704. En la Figura 4 A, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "L" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "H" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod 3,75% de los Ejemplos 23-28, P= placebo, y las barras marcadas con ** muestran diferencia estadísticamente importante de placebo, mientras que

las barras marcadas ## muestran diferencias estadísticas significativas a partir del 2,5%. Las líneas azules verticales indican 95% de límites de confianza.

La Figura 4B muestra una tasa de eliminación parcial en la semana 14 para una población ITT para el estudio GW01-0702. La eliminación parcial se define como por lo menos una reducción del 75% en el número de lesiones AK en el área de tratamiento comparado con la línea de base o inicial. Las barras marcadas con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Las líneas verticales oscuras representan intervalos de confianza del 95% sobre las tasas. En esta Figura 4B, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "3,75%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los ejemplos 23-28.

La Figura 4C muestra una tasa de eliminación parcial en la semana 14 para una población ITT para el estudio GW01-0704. La eliminación parcial se define como por lo menos una reducción del 75% en el número de lesiones AK en el área de tratamiento comparado con la línea de base o inicial. Las barras marcadas con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Las líneas verticales oscuras representan intervalos de confianza del 95% sobre las tasas. En esta Figura 4C, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "3,75%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los ejemplos 23-28.

La Figura 4D muestra una tasa de eliminación parcial en la semana 17 para una población ITT para el estudio GW01-0703. La eliminación parcial se define como por lo menos una reducción del 75% en el número de lesiones AK en el área de tratamiento comparado con la línea de base o inicial. Las barras marcadas con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Las líneas verticales oscuras representan intervalos de confianza del 95% sobre las tasas. En esta Figura 4D, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción

en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "3,75%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los ejemplos 23-28.

La Figura 4E muestra una tasa de eliminación parcial en la semana 17 para una población ITT para el estudio GW01-0705. La eliminación parcial se define como por lo menos una reducción del 75% en el número de lesiones AK en el área de tratamiento comparado con la línea de base o inicial. Las barras marcadas con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Las líneas verticales oscuras representan intervalos de confianza del 95% sobre las tasas. En esta Figura 4E, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "3,75%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los ejemplos 23-28.

La Figura 4F muestra una tasa de eliminación parcial contra los estudios combinados en punto de es tiempo en estudio para una población ITT con respecto al uso de una formulación imiquimod de menor concentración en dosis del 3,75% de los Ejemplos 23-28. Nótese lo siguiente: L2=2,5% en régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas, L3= régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas 2,5%, H2= régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas 3,75%, H3= régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas 3,75%, P2= régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas con placebo, y P3= régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas con placebo. En esta Figura 4F, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesiones AK (definida como por lo menos reducción del 75% del número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea base o inicial), "Inicio de Ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "4 semanas posteriores" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "8 semanas post" se refiere a 8 semanas posteriores.

La Figura 5 muestra las medidas de eficacia de eliminación parcial, en punto de tiempo, para estudios GW01-0702 y GW01-0704. Ver también Figura 37 A. Tal como se utiliza en la Figura 5, "Eliminación parcial" se refiere a la eliminación parcial de lesiones AK (definida como por lo menos alrededor del 75% de

reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea base), "Inicio ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "Post 4 semanas" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "EOS" se refiere a final del estudio, y "2 x 2x 2" se refiere a un tratamiento de 2 ciclos de dos semanas, como en todas las figuras y la memoria descriptiva.

La Figura 5 A muestra una tasa de eliminación parcial en la semana 17 para una población ITT para el estudio GW01-0702. Los puntos marcadas con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la diferencia estadística entre los tratamientos activos. En esta Figura 5A, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 5B muestra una tasa de eliminación parcial contra el estudio de semana para una población ITT para el estudio GW01-0704. Los puntos marcados con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la diferencia estadística entre los tratamientos activos. En esta Figura 5B, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 6 muestra las medidas de eficacia de eliminación parcial, en punto de tiempo, para estudios GW01-0703 y GW01-0705. Tal como se utiliza en la Figura 6, "Eliminación parcial" se refiere a la eliminación parcial de lesiones AK (definida como por lo menos alrededor del 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea base), "Inicio ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "Post 4 semanas" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "EOS" se refiere a final del estudio. Ver también Figura 37 A.

La Figura 6A muestra una tasa de eliminación parcial contra el estudio de semana para una población ITT para el estudio GW01-0703. Los puntos marcados con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la diferencia estadística entre los tratamientos activos. Tal como se utiliza en esta Figura 6A, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 6B muestra una tasa de eliminación parcial contra el estudio de semana para una población ITT para el estudio GW01-0705. Los puntos marcados con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la diferencia estadística entre los tratamientos activos. Tal como se utiliza en esta Figura 6B, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesión AK (definida como por lo menos alrededor de 75% de reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea inicial), "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 7 muestra las medidas de eficacia del % en cambio medio a partir del conteo en línea base o inicial, por estudio, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 y GW01-0705. Ver también la Figura 9 A.

La Figura 8 muestra la eficacia de las medidas de cambio medio en % a partir del conteo en línea base o inicial, por punto en tiempo para los estudios GW01-0702 y GW01-0704. Tal como se utiliza en esta Fig. 8, "% en reducción de conteo" se refiere a la reducción en porcentaje en conteo AK a partir de la línea base o inicial, "Inicio ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "Post 4 semanas" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "EOS" se refiere a final del estudio. Ver también la Fig. 9A.

La Figura 8 A muestra un cambio en porcentaje medio a partir del conteo de lesiones AK en línea base contra la semana de estudio para una población ITT para el estudio GW01-0702. Los puntos marcados con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Los puntos marcados con ## muestran

la diferencia estadística entre los tratamientos activos. Tal como se utiliza en esta Figura 8A, "Cambio medio en porcentaje" se refiere al cambio en porcentaje medio en conteo de lesiones AK a partir de la línea base o inicial, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 8B muestra un cambio en porcentaje medio a partir del conteo de lesiones AK en línea base contra la semana de estudio para una población ITT para el estudio GW01-0704. Los puntos marcados con ** muestran diferencia estadísticamente significativa con placebo. Los puntos marcados con ## muestran la diferencia estadística entre los tratamientos activos. Tal como se utiliza en esta Figura 8B, "Cambio medio en porcentaje" se refiere al cambio en porcentaje medio en conteo de lesiones AK a partir de la línea base o inicial, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo

La Figura 9 muestra la eficacia de las medidas de cambio medio en % a partir del conteo en línea base o inicial, por punto en tiempo para los estudios GW01-0703 y GW01-0705. Tal como se utiliza en esta Fig. 9, "% en reducción de conteo a partir del conteo inicial" se refiere a la reducción en porcentaje en conteo AK, "Inicio ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "Post 4 semanas" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "EOS" se refiere a final del estudio. Ver también las Figuras 8A y 8B.

La Figura 9A muestra un resumen del conteo de lesiones AK para una población ITT con respecto a GW01-0703. Tal como se utiliza en esta Figura 9A, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores *P* son del ensayo Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por sitio de análisis, tomando 2 grupos de tratamiento por vez. Los valores P marcados con ** son estadísticamente importantes utilizando el procedimiento Benferroni modificado por Hochberg. Los conteos de lesiones que se registran como "indeterminadas" se excluyen del análisis.

La Figura 9B muestra un resumen del conteo de lesiones AK para una población ITT con respecto a GW01-0705. Tal como se utiliza en esta Figura 9B, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5%

de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores *P* son del ensayo Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por sitio de análisis, tomando 2 grupos de tratamiento por vez. Los valores P marcados con ** son estadísticamente importantes utilizando el procedimiento Benferroni modificado por Hochberg. Los conteos de lesiones que se registran como "indeterminadas" se excluyen del análisis.

La Figura 10 muestra las medidas de eficacia de tasas de eliminación, por sexo del sujeto, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 y GW01-0705. Tal como se utiliza en la figura 10, "Tasa de eliminación" se refiere a la tasa de eliminación completa de lesiones AK.

La Figura 10A muestra un resumen de puntos de evaluación de eficacia primarios y secundarios para subpoblaciones masculinas y femeninas para estudios de ciclo de tratamiento de dos semanas combinados GW01-0702 y GW01-0704 para una población ITT que utiliza una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% o 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores P para las tasas de eliminación son a partir de un módulo lineal generalizado (GENMOD), asumiendo una distribución multinomial (DIST-MULT) y una función de enlace logit acumulativo (LINK-CLOGIT), incluyendo efectos de dosis, subpoblación, e interacción. Los valores P para cambio en porcentaje en el conteo de lesiones AK son a partir del análisis de variación (GLM) que incluye los efectos de dosis, subpoblación e interacción.

La Figura 10B muestra un resumen de variable de eficacia primaria, tasa de eliminación completa en la semana 17 (final del estudio) en análisis de subgrupo n/N (%) para estudio GW01-0703 utilizando formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% o al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 10C muestra un resumen de variable de eficacia primaria, tasa de eliminación completa en la semana 17 (final del estudio) en análisis de subgrupo n/N (%) para estudio GW01-0705 utilizando formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% o al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 11 muestra las medidas de eficacia de tasas de eliminación, por área de tratamiento del sujeto, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 y GW01-0705. Tal como se utiliza en la Figura 11, "Tasa de eliminación" se refiere a la tasa de eliminación completa de lesiones AK.

La Figura 12 muestra las medidas de eficacia del cambio de porcentaje medio a partir de la línea de base o inicial entre 0 y -100 para los estudios GW01-0703,

GW01-0702, GW01-0704 y GW01-0705. Tal como se utiliza en esta Figura 11, "Cambio en porcentaje" se refiere al porcentaje medio por el cual se produce un cambio en el número de lesiones AK utilizando una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% o 3,75% de los Ejemplos 23-28 en un tratamiento de 2 ciclos de dos semanas o de 2 ciclos de tres semanas.

La Figura 12A muestra un cambio medio en porcentaje a partir de la línea base o inicial en el número de lesiones AK contra los estudios combinados en punto de tiempo para una población ITT con respecto al uso de una formulación imiquimod de menor concentración en dosis del 3,75% de los Ejemplos 23-28. Nótese lo siguiente: L2=2,5% en régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas, L3= régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas 2,5%, H2= régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas 3,75%, H3= régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas 3,75%, P2= régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas con placebo, y P3= régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas con placebo. En esta Figura 12A, "Tasa de eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesiones AK (definida como por lo menos reducción del 75% del número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea base o inicial), "Inicio de Ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "4 semanas posteriores" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "8 semanas post" se refiere a 8 semanas posteriores, y "P" se refiere a placebo.

La Figura 13 muestra las medidas de eficacia del cambio de porcentaje medio a partir de la línea de base o inicial entre 0 y -80 para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704 y GW01-0705, utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% o 3,75% de los Ejemplos 23-28. Tal como se utiliza en esta Figura 11, "Cambio en porcentaje" se refiere al cambio medio en porcentaje en el número de lesiones AK a partir de la línea de base o inicial, "Inicio ciclo 2" se refiere al inicio del segundo ciclo, "Post 4 semanas" se refiere a 4 semanas posteriores al tratamiento, y "EOS" se refiere a final del estudio (8 semanas posteriores al tratamiento).

Las Figuras 13A-G muestran un cambio medio en porcentaje a partir de la línea base o inicial en el número de lesiones AK contra los estudios combinados para una población ITT con respecto al uso de una formulación imiquimod de menor concentración en dosis del 2,5% o 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores P son del ensayo Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por sitio de análisis, tomando 2 grupos de tratamiento por vez. Los valores P marcados con ** son

estadísticamente importantes utilizando el procedimiento Benferroni modificado por Hochberg.

Las Figuras 14A-E muestran un resumen de episodios adversos emergentes del tratamiento n (%) de los sujetos en orden descendente de incidencia en un grupo de ciclo de tratamiento de dos semanas o tres semanas al 3,75% o 2,5% en donde los episodios adversos son considerados asociados con el tratamiento por el investigados para los estudios combinados para una población ITT utilizando una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% o 3,75 de los Ejemplos 23-28. Los conteos reflejan el número de sujetos en cada grupo de tratamiento que informan uno o más efectos adversos que se mapean en la clase de órgano de sistema MedDRA. Un sujeto puede ser contabilizado solamente en cada hilera de la tabla. La asociación al tratamiento incluye Probablemente asociado y Asociado. Un episodio adverso emergente del tratamiento es un AE con una fecha de inicio en o con posterioridad a l día 1 de tratamiento.

La Figura 15 muestra medidas de seguridad de incidencia de los episodios adversos asociados al tratamiento para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Tal como se utiliza en la Fig. 15, "H" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "L" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "V" se refiere a vehículo. Ver también las Figuras 14A-14E.

Las Figuras 16A-C muestran un resumen de las reacciones de piel locales (LSR) para el grado de reacción más severo durante el estudio total para los estudios combinados de una población ITT utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% y 3,75% en las terapias de dos ciclos de 2 semanas y 3 semanas de acuerdo con al presente invención. Debido a que un sujeto en el grupo de tratamiento al 3,75% de dos semanas, un sujeto en el grupo de tratamiento al 2,5% de tres semanas, un sujeto en el grupo de tratamiento al 3,75% y dos sujetos en el grupo placebo de tres semanas no poseen visitas posteriores al inicio, los mismos se excluyen del análisis.

La Figura 17 muestra las medidas de seguridad de la graduación total LSR AUC para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Tal como se utiliza en la Fig. 17, "H" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "L" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 17A muestra un resumen de las reacciones en piel locales (LSR) del área bajo la curva total de gradaciones LSR (días) para estudios combinados de una población ITT utilizando una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% o al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores P son del análisis de variación (GLM) incluyendo efectos de dosis, régimen y centro de análisis dentro el régimen. El período de tiempo para AUC se extiende hasta ocho semanas después del final de tratamiento para régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas (semana 14) y el régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas (semana 17). Solamente los sujetos que recibieron tratamiento en ambos ciclos de tratamiento se incluyen en este análisis.

La Figura 18 muestra las medidas de seguridad para la graduación o puntaje total LSR , por punto en el tiempo, para estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705.

La Figura 18A muestra una graduación o puntaje LSR medio contra el punto de tiempo de estudio para regimenes de ciclo de tratamiento de dos semanas para una población ITT que utiliza una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Nótese lo siguiente: Bsl= línea de base o inicial, EoC1= final del ciclo 1, SoC2= inicio del ciclo 2, EoC2= final del ciclo 2, 4WP= 4 semanas posteriores al tratamiento, 8WP= 8 semanas posteriores al tratamiento, L2= régimen de ciclo de dos semanas al 2,5%, H2= régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas al 3,75%, P2= régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas con placebo.

La Figura 18B muestra una graduación o puntaje LSR medio contra el punto de tiempo de estudio para regimenes de ciclo de tratamiento de dos semanas para una población ITT que utiliza una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Nótese lo siguiente: Bsl= línea de base o inicial, EoC1= final del ciclo 1, SoC2= inicio del ciclo 2, EoC2= final del ciclo 2, 4WP= 4 semanas posteriores al tratamiento, 8WP= 8 semanas posteriores al tratamiento, L3= régimen de ciclo de dos semanas al 2,5%, H2= régimen de ciclo de tratamiento de dos semanas al 3,75%, P3= régimen de ciclo de tratamiento de tres semanas con placebo.

La Figura 19 muestra las medidas de seguridad de incidencia de eritema LSR grave para estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Tal como se utiliza en la Fig. 19, "H" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "L" se refiere a una

formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "V" se refiere a vehículo. Ver también las Figuras 16A-C.

La Figura 20 muestra la graduación o puntaje de eritema LSR media, por punto de tiempo, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705.

La Figura 20A muestra el puntaje medio LSR contra la semana de estudio para eritema para una población ITT para el estudio GW01-0702. Tal como se utiliza en la Figura 20A, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 20B muestra el puntaje medio LSR contra la semana de estudio para eritema para una población ITT para el estudio GW01-0704. Tal como se utiliza en la Figura 20B, "A" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "B" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "C" se refiere a placebo.

La Figura 21 muestra las medidas de seguridad sobre incidencia de períodos de descanso para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705.

La Figura 22 muestra las medidas de seguridad sobre tasa de interrupción de estudio, por razones de seguridad, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Tal como se utiliza en la Fig. 22, "H" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "L" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "V" se refiere a vehículo.

La Figura 23 muestra un resumen de los parámetros de seguridad de selección asociados con las aplicaciones de las formulaciones de crema imiquimod al 2,5% y 3,75% del Ejemplo 23 que se usan en los regímenes de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, y se utiliza en regímenes de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas. Los resultados demuestran el perfil de seguridad aceptable general de ambas formulaciones de imiquimod al 2,5% y al 3,75% del Ejemplo 23 de acuerdo con los regímenes de ciclo de 2 o 3 semanas. En forma destacada, los resultados de seguridad sugieren un perfil de seguridad preferido cuando cualquiera de las formulaciones de imiquimod al 2,5% o al 3,75% se utilizan en un régimen de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas contra un régimen de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas.

La Figura 24 muestra la mejora en el puntaje de fotodaño integrado de Investigator Global a partir de la línea de base para un período de tratamiento de 2 ciclos de

dos semanas (2 x 2 x 2 semanas). En esta Figura 24, el Estudio 1 se refiere al estudio GW01-0702 y el Estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704 del presente en su totalidad. Al como se utiliza en esta Fig. 24, "Pbo" se refiere a placebo e "Imiq" se refiere a imiquimod.

La Figura 25 muestra eficacia meta-análisis de tasas de eliminación agrupadas para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705.

La Figura 25A muestra un resumen de puntos de evaluación de eficacia primarios y secundarios para los estudios combinados, análisis dentro del régimen para una población ITT utilizando una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28. La eliminación completa se define como la ausencia de lesiones AK clínicamente visibles o palpables en el área de tratamiento. La eliminación parcial se define como por lo menos una reducción del 75% en el número de lesiones AK en el área de tratamiento comparada con la línea de base o inicial. Los valores P son del ensayo Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por sitio de análisis, tomando 2 grupos de tratamiento por vez. Los valores P marcados con ** son estadísticamente importantes utilizando el procedimiento Benferroni modificado por Hochberg. La observación LOCF = Last se lleva adelante. Los intervalos de confianza se calculan utilizando estadísticas binomiales exactas

La Figura 26 muestra una comparación de eficacia de las tasas de eliminación completa, por estudio, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Tal como se utiliza en esta Figura 26, "2 x 2 x 2 x 2" se refiere a una terapia de 2 ciclos de dos semanas y "3 x 3 x 3 " se refiere a una terapia de dos ciclos de 3 semanas. Ver también la Figura 25A.

La Figura 27 muestra la comparación de eficacia de las tasas de eliminación parcial, pro estudio, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Tal como se utiliza en esta Figura 27, "2 x 2 x 2 x 2" se refiere a una terapia de 2 ciclos de dos semanas y "3 x 3 x 3 " se refiere a una terapia de dos ciclos de 3 semanas. Ver también la Figura 25A.

La Figura 28 muestra una comparación de seguridad sobre la incidencia de efectos adversos para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705., según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara®. Tal como se utiliza en esta Figura 28, "2 semanas" se refiere a una terapia de 2 ciclos de dos semanas, "3 semanas" se refiere a una terapia de 2 ciclos de tres semanas, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se

refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 28A-B muestra un número (%) de sujetos en los estudios de fase 3 con efectos adversos emergentes del tratamiento con incidencia mayor al 1% en el grupo de ciclo de tratamiento de dos semanas con imiquimod al 3,75% para una población ITT. Los conteos reflejan el número de sujetos en cada grupo de tratamiento que informan uno o más efectos adversos que se mapean a la clase de órgano de sistema MedDRA. Un sujeto puede ser contado una vez solamente en cada hilera de la tabla. Un AE (episodio adverso) emergente del tratamiento es un AE con fecha de inicio en o posterioridad al día 1 de tratamiento. Tal como se utiliza en estas Figuras 28A-B, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 29 muestra una comparación de la incidencia de eritema severa (una reacción en la piel local (LSR)) para los estudios para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705., según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara®. Tal como se utiliza en esta Figura 29, "H" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "L" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "V" se refiere a vehículo, "2 x 2 x 2 x 2" se refiere a una terapia de 2 ciclos de dos semanas y "3 x 3 x 3 " se refiere a una terapia de dos ciclos de 3 semanas. Ver también la Figura 16A.

La Figura 30 muestra las medidas de seguridad sobre incidencia de períodos de descanso para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705, según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara®. Tal como se utiliza en esta Figura 30, "H" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "L" se refiere a una formulación imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% de los Ejemplos 23-28, y "V" se refiere a vehículo, "2 x 2 x 2 x 2" se refiere a una terapia de 2 ciclos de dos semanas y "3 x 3 x 3 " se refiere a una terapia de dos ciclos de 3 semanas. Ver también la Figura 21.

La Figura 31 muestra las medidas de eficacia de las tasas de eliminación, por sexo del sujeto, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Ver también las Figuras 10A-C.

La Figura 32 muestra las medidas de eficacia de las tasas de eliminación, por sexo del sujeto, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Ver también las Figuras 10B-C.

La Figura 32A muestra un resumen de los puntos de evaluación de eficacia primarios y secundarios para las subpoblaciones por edad en mayores y menores de 65 para los estudios de ciclo de tratamiento de dos semanas combinados (GW01-0702 y GW01-0704) para una población ITT para tratamiento activo solamente utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores P para las tasas de eliminación son a partir de un módulo lineal generalizado (GENMOD), asumiendo una distribución multinomial (DIST-MULT) y una función de enlace logit cumulativa (LINK-CLOGIT), incluyendo efectos de dosis, subpoblación, e interacción. Los valores P para cambio en porcentaje en el conteo de lesiones AK son a partir del análisis de variación (GLM) que incluye los efectos de dosis, subpoblación e interacción. Tal como se utiliza en esta Figura 32A, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "<65" se refiere a una población de menos de 65 años de edad y ">65" se refiere a una población que es de 65 años de edad o mayor.

La Figura 33 muestra las medidas de eficacia para las tasas de eliminación, por tipo de piel del sujeto, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Ver también las Figuras 10B-10C.

La Figura 33A muestra un resumen de los puntos de evaluación de eficacia primarios y secundarios para las subpoblaciones de tipo de piel Fitzpatrick para los estudios de ciclo de tratamiento de dos semanas combinados (GW01-0702 y GW01-0704) para una población ITT para tratamiento activo solamente utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores P para las tasas de eliminación son a partir de un módulo lineal generalizado (GENMOD), asumiendo una distribución multinomial (DIST-MULT) y una función de enlace logit cumulativa (LINK-CLOGIT), incluyendo efectos de dosis, subpoblación, e interacción. Los valores P para cambio en porcentaje en el conteo de lesiones AK son a partir del análisis de variación (GLM) que incluye los efectos de dosis, subpoblación e interacción. Tal como se utiliza en esta Figura 33A, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una

formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, e "I", "II", "III", "IV", "V" o "VI se refieren al tipo de piel Fitzpatrick.

La Figura 34 muestra las medidas de eficacia de tasas de eliminación para el conteo inicial de sujetos, para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Ver también las Figuras 10B-10C

La Figura 34A muestra un resumen de los puntos de evaluación de eficacia primarios y secundarios para las subpoblaciones de conteo de lesión en línea de base o inicial para los estudios de ciclo de tratamiento de dos semanas combinados (GW01-0702 y GW01-0704) para una población ITT para tratamiento activo solamente utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores P para las tasas de eliminación son a partir de un módulo lineal generalizado (GENMOD), asumiendo una distribución multinomial (DIST-MULT) y una función de enlace logit cumulativa (LINK-CLOGIT), incluyendo efectos de dosis, subpoblación, e interacción. Los valores P para cambio en porcentaje en el conteo de lesiones AK son a partir del análisis de variación (GLM) que incluye los efectos de dosis, subpoblación e interacción. Tal como se utiliza en esta Figura 34A, , "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 35 muestra las medidas de eficacia de tasas de eliminación por área de tratamiento del sujeto para los estudios GW01-0703, GW01-0702, GW01-0704, y GW01-0705. Ver también las Figuras 10B-10C

La Figura 35A muestra un resumen de los puntos de evaluación de eficacia primarios y secundarios para ubicación de las subpoblaciones de área de tratamiento (cara o cuero cabelludo con calvicie) para los estudios de ciclo de tratamiento de dos semanas combinados (GW01-0702 y GW01-0704) para una población ITT para tratamiento activo solamente utilizando una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Los valores P para las tasas de eliminación son a partir de un módulo lineal generalizado (GENMOD), asumiendo una distribución multinomial (DIST-MULT) y una función de enlace logit cumulativa (LINK-CLOGIT), incluyendo efectos de dosis, subpoblación, e interacción. Los valores P para cambio en porcentaje en el conteo de lesiones AK son a partir del análisis de variación (GLM) que incluye los efectos de dosis, subpoblación e interacción. Tal como se utiliza en esta Figura

35A, , "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, "Cara", y "Cuero cabelludo con calvicie" se refieren al área de tratamiento.

La Figura 36 muestra el porcentaje de eliminación completa comparada con crema imiquimod al 5% Aldara®. En esta Figura 36 y en toda la memoria descriptiva, el estudio 1 se refiere al estudio GW01-0702 y el estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704. Tal como se utiliza en la Figura 36, "Pbo" se refiere a placebo, "Imiq" se refiere a imiquimod, y "Aldara" se refiere a crema de imiquimod al 5% Aldara®. Ver también la Figura 1.

La Figura 36A muestra el porcentaje de eliminación completa comparada con placebo. En esta Figura 36 y en toda la memoria descriptiva, el estudio 1 se refiere al estudio GW01-0702 y el estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704, el estudio 3 se refiere a GW01-0703 y el estudio 4 se refiere al estudio GW01-0705. Tal como se utiliza en la Figura 36A, "Pbo" se refiere a placebo y "Imiq" se refiere a imiquimod.

La Figura 37 muestra el porcentaje de eliminación parcial comparado con la crema imiquimod 5% Aldara®. En esta Figura 37 y en toda la memoria descriptiva, el estudio 1 se refiere a GW01-0702 y el estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704. Tal como se utiliza en esta Figura 37, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "Aldara" se refiere a la crema imiquimod al 5% Aldara®. Ver también la Figura 4A.

La Figura 37 A muestra el porcentaje de eliminación parcial comparado con placebo. En esta Figura 37A y en toda la memoria descriptiva, el estudio 1 se refiere a GW01-0702 y el estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704. Tal como se utiliza en esta Figura 37A, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 38 muestra la reducción en % media de AK comparada con la crema imiquimod 5% Aldara®. En esta Figura 38 y en toda la memoria descriptiva, el estudio 1 se refiere a GW01-0702 y el estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704. Tal como se utiliza en esta Figura 38, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de

los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "Aldara" se refiere a la crema imiquimod 5% Aldara®.

La Figura 38A muestra la reducción media en % de AK comparada con placebo. En esta Figura 38A y en toda la memoria descriptiva, el estudio 1 se refiere a GW01-0702, el estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704, el estudio 3 se refiere a GW01-0703, y el estudio 4 se refiere al estudio GW01-0705. Tal como se utiliza en esta Figura 38A, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "Aldara" se refiere a la crema imiquimod 5% Aldara®.

La Figura 39 muestra los períodos de descanso para el régimen de tratamiento (2 semanas) 2 x 2 x 2 de 2 ciclos, según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara®. En esta Figura 38 y en toda la memoria descriptiva, el estudio 1 se refiere a GW01-0702 y el estudio 2 se refiere al estudio GW01-0704. Tal como se utiliza en esta Figura 39, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "Aldara" se refiere a la crema imiquimod 5% Aldara®.

La Figura 39A muestra los parámetros de seguridad seleccionados para los estudios combinados de dos ciclos de dos semanas (GW01-0702 y GW01-0704) o estudios de dos ciclos de tres semanas (GW01-0703 y GW01-0705). Tal como se utiliza en esta Figura 39A, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "TX" se refiere a tratamiento.

La Figura 40 muestra las reacciones de piel locales (LSR", el % de sujetos con LSR para el régimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 (2 semanas) según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara®. Tal como se utiliza en la Figura 40, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al

3,75% de los Ejemplos 23-28, y "Aldara" se refiere a la crema imiquimod 5% Aldara®. Ver también la Figura 16A-C.

La Figura 41 muestra una comparación con respecto a la incidencia de los efectos adversos comunes seleccionados para el régimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 (2 semanas), según se compara con según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara®. Tal como se utiliza en la Figura 41, "Pbo" se refiere a placebo, "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "Aldara" se refiere a la crema imiquimod 5% Aldara®, y "NS" se refiere a no especificado.

La Figura 41A muestra la incidencia de los efectos adversos más comunes (más del 1%) relacionados con el tratamiento para los estudios combinados de dos semanas dos semanas (GW01-0702 y GW01-0704) o estudios de de tres semanas (GW01-0703 y GW01-0705).

La Figura 42 muestra el beneficio/riesgo para el régimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 (2 semanas), según se compara con según se compara con la crema imiquimod 5% Aldara®. En esta Figura 42, "Eri severa" se refiere a eritema severa, "Rxn sitio apl" se refiere a reacciones en el tipo de aplicación, "Períodos de descanso" se refiere al porcentaje de pacientes que toman períodos de descanso durante el estudio además del período de dos semanas de descanso (período sin tratamiento") entre los dos ciclos de tratamientos de dos semanas, "eliminación completa" se refiere a la tasa de eliminación completa de lesiones AK, "Eliminación parcial" se refiere a la tasa de eliminación parcial de lesiones AK (definida como por lo menos alrededor del 75% en reducción del número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con línea base o inicial). % reducción" se refiere a la reducción en porcentaje media en lesiones AK; "2,5 Imiq" se refiere a formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28, "3,75 Imiq" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, y "Aldara" se refiere a la crema imiquimod 5% Aldara®.

La Figura 43 muestra un estudio de caso clínico de un hombre blanco de 39 años de edad en donde se utilizan una formulación imiquimod al 2,5% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas para tratar queratosis actínica.

La Figura 44 muestra un estudio de caso clínico de un hombre blanco de 74 años de edad en donde se utiliza una formulación de imiquimod al 2,5% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, para tratar queratosis actínica.

La Figura 45 muestra un estudio de caso clínico de una mujer blanca de 66 años de edad en donde se utiliza una formulación de imiquimod al 3,75% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, para tratar queratosis actínica

La Figura 46 muestra un estudio de caso clínico de un hombre blanco de 73 años de edad en donde se utiliza una formulación de imiquimod al 3,75% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, para tratar queratosis actínica

La Figura 47 muestra un estudio de caso clínico de un hombre blanco de 70 años de edad en donde se utiliza una formulación de imiquimod al 2,5% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, para tratar queratosis actínica.

La Figura 48 muestra un estudio de caso clínico de una mujer blanca de 65 años de edad en donde se utiliza una formulación de imiquimod al 2,5% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, para tratar queratosis actínica.

La Figura 49 muestra un estudio de caso clínico de un hombre blanco de 79 años de edad en donde se utiliza una formulación de imiquimod al 3,75% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, para tratar queratosis actínica

La Figura 50 muestra un estudio de caso clínico de un hombre blanco de 78 años de edad en donde se utiliza una formulación de imiquimod al 3,75% (IMIQ) en un régimen de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, para tratar queratosis actínica.

La Figura 51 muestra un resumen de puntos de evaluación de eficacia primario y secundario en donde (a) los resultados de los estudios GW01-0702 y GW01-0704 (2 x 2 x 2) para cada concentración de formulación de imiquimod, es decir, alrededor del 2,5% o alrededor del 3,75 % (peso/peso, que se utiliza en los estudios que se combinan, respectivamente, (b) los resultados de los estudios GW01-0703 y GW01-0705 (3 x 3 x 2) para cada concentración de formulación de imiquimod, es decir, alrededor de 2,5% o alrededor de 3,75% peso/peso, que se utilizan en los estudios son combinados, respectivamente; y (c) el análisis se encuentra dentro de las poblaciones ITT del régimen. La eliminación completa se define como la ausencia de lesiones AK clínicamente visibles o palpables en el área de tratamiento. La eliminación parcial se define como por lo menos alrededor de 75% reducción en el número de lesiones AK en el área de tratamiento según se compara con la línea base. Los valores P son del ensayo Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por sitio de análisis, tomando 2 grupos de tratamiento por vez. Los valores P marcados con ** son estadísticamente importantes utilizando

el procedimiento Benferroni modificado por Hochberg. La observación LOCF = Last se lleva adelante. Los intervalos de confianza se calculan utilizando estadísticas binomiales exactas. Tal como se utiliza en esta Fig. 51, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28. Ver también la Figura 25A.

La Figura 52 muestra un resumen de puntos de evaluación de eficacia primario y secundario a partir de los estudios combinados y un análisis a través de regímenes para la Población ITT. Los valores P de Columna (1) para todos los parámetros son a partir del análisis de variante en base al Modelo Lineal General ("GLM") incluyendo efectos de dosis, régimen y sitio de análisis dentro del régimen. Los valores P de Columna (2) se basan en un análisis logístico de los efectos de la dosis, régimen y sitio de análisis. En esta Figura 52, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 53 muestra un resumen de un puntaje de "Investigators Global Integrated Photodamage" (IGIP) para (a) los estudios GW01-0702 y GW01-0704, (b) estudios GW01-0703 y GW01-0705, para un período de tratamiento de 2 ciclos de 2 semanas (2 x 2 x 2 semanas) y un periodo de tratamiento de 2 ciclos de tres semanas (3 x 3 x 3 semanas) para la población de Destinada a Tratamiento (ITT) por "Intent-to-Treat". En esta Figura 53, "2,5%" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 2,5% de los Ejemplos 23-28 y "3,75" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28.

La Figura 54 muestra un resumen de parámetros farmacocinéticas de suero en el día 21 para una formulación imiquimod al 3,75% de los Ejemplos 23-28, Población PK. EL objeto de análisis del suero es imiquimod. El cálculo de la relación de acumulación (R_{AUC}, Rcmax) y la vida media por acumulación (T1/2 y T1/2 ef), se limita a sujetos que toman todas las siete dosis durante la semana de tratamiento y quienes toman por lo menos 80% de las dosis prescriptas durante las dos semanas anteriores. Los parámetros PK no se calculan para el sujeto 001-619 y 001-608. No hay datos de concentración para el sujeto 001-619 y el sujeto 001-608 que no tomaron todas las dosis requeridas durante los 21 días de tratamiento. AUC0-24 es igual AUCss y Cmin es igual a la concentración de predosis (t=0). En

esta Figura 57, "Imiquimod" se refiere a una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod a 3,75% de los Ejemplos 23-28. Ver también el Ejemplo 25.

La Figura 55 muestra una escala calibrada en cuadrícula a una magnificación x 400, en donde se indican las divisiones de 10 μm, 50 μm y 100 μm.

La Figura 56 muestra una representación esquemática de una célula Franz.

La Figura 57 muestra un resumen de las ilustraciones microscópicas de ocho formulaciones imiquimod 2,5 peso/peso, es decir, formulaciones 113, 246, 248, 249, 251, 252, y 253 (las formulaciones que continuaron en el programa de estabilidad se incluyen para los lotes de 1 kg en la Tabla 18 y la Figura 64).

La Figura 58 muestra una comparación de la cantidad acumulada media de imiquimod liberado ($\mu g/cm^2$) después de 3 horas para los estudios de liberación de membrana (para todas las formulaciones seleccionadas para los estudios de permeación y estabilidad de piel de espesor completos) (medio ± sd, en donde n=4);

La Figura 59 muestra una comparación del informe acumulado total promedio ($\mu g/cm^2$) después de 3 horas para cada concentración de imiquimod en las formulaciones que se someten a ensayo medio ± sd, en donde n=4 para 1%, n= 16 para 2,5, n= 20 para 3,75% y n=12 para 5%).

La Figura 60 muestra una cantidad total de imiquimod que se recupera después del balance de volumen para cada formulación (ver también Tablas 35-40 para los análisis estadísticos) (medio ± sd, se refiere a la Tabla 34 para los números n de cada muestra).

La Figura 61 muestra una cantidad total de imiquimod recuperado para cada formulación en el fluido receptor, epidermis y dermis combinados (medio ± sd, ver Tabla 34 para números n de cada muestra).

La Figura 62 muestra una cantidad total de imiquimod recuperado para los promedios de cada concentración de imiquimod a partir de cada uno de los tipos de piel.

Las Figuras 63A-C muestran una representación microscópica de 13 formulaciones de imiquimod, es decir, crema imiquimod 3M Aldara® lote de 1 kg, Graceway 3M Aldara® crema imiquimod en lote de 1 kg y formulaciones 110, 123, 125, 126, 182, 183, 195, 197, 250, 256 y 257 (t=0, 1, 2, 3 y 6 meses) – x 400 en magnificación.

La Figura 64 muestra la ilustración microscópica de las formulaciones de placebo Pbo 1-Pbo4 (t=0, 1, 2, 3 y 6 meses) – x 400 en magnificación

La Figura 65 A-B muestra la ilustración microscópica de 10 formulaciones de imiquimod, es decir las formulaciones 116, 117, 254, 120, 235, 188, 189, 184, 255, 124 y después de estabilidad de 1 mes (t=0 y 1 mes) – x 400 en magnificación.

La Figura 66 muestra una comparación de la cantidad media de imiquimod que se libera (($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para el lote de 1 kg de crema imiquimod 3M Aldara®, sachet de crema imiquimod 3M Aldara®, lote de 1 kg de crema imiquimod 3M Aldara® y formulación 257, una formulación Imiquimod al 1% (medio ± sd, en donde n= 4).

La Figura 67 muestra una comparación de la cantidad media de imiquimod que se libera ($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para cuatro formulaciones imiquimod al 2,5%, es decir, formulaciones 110, 123, 125 y 250 (medio ± sd, en donde n= 4).

La Figura 68 muestra una comparación de la cantidad media de imiquimod que se libera (($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para cinco formulaciones imiquimod al 2,5%, es decir, formulaciones 182, 183, 195, 197 y 256 (medio ± sd, en donde n= 4)., y

La Figura 69 muestra una comparación de la cantidad media de imiquimod que se libera (($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para lote (■) de crema imiquimod 3M Aldara® 2,5% (▲), 3,75% (•), lote de 1kg crema imiquimod Aldara de Graceway (■) y formulaciones imiquimod de formulación 257 (■) (medio ± sd, en donde n= 4).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN.-

A fin de ilustrar y de proveer una apreciación más completa de la presente invención y muchas de las ventajas de la misma, la siguiente descripción detallada y ejemplos se refieren a los métodos y composiciones novedosos.

En general, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende imiquimod y vehículo farmacéuticamente aceptable para imiquimod, en donde dicho vehículo comprende un ácido graso. Mientras que la presente invención puede estar comprendida en muchas formas diferentes, se describen diversas realizaciones específicas en la presente entendiéndose que la presente se considerará solamente como un ejemplo de los principios de la invención y no está destinada a limitar a la invención a las realizaciones descriptas o ilustradas.

Tal como se utiliza en la memoria descriptiva y reivindicaciones, la frase, "sustancialmente menos irritante" se refiere a formulaciones que no causan

irritación inaceptable en la piel en ensayos de irritación de piel repetidos convencionales en conejos albinos tales como se describen por Draize y tros en "Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetis", preparado por la División de Farmacología de la Administración de Alimentos y Drogas, publicado originalmente en 1959 por la Asociación de Funcionarios de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América, Topeka, Cans (2º Edición 1965), que se incorpora a la presente a modo de referencia.

A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades, relaciones y propiedades numéricas de los ingredientes, las condiciones de reacción, etc., utilizados en la memoria descriptiva y reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "alrededor de".

Todas las partes, porcentajes, relaciones, etc., que se utilizan en la presente son en peso a menos que se indique de otro modo.

Tal como se utiliza en la presente, las formas singulares "uno/una" o "la/el" se utilizan en forma intercambiable y están destinadas a incluir las formas plurales también a menos que se establezca expresamente de otro modo. También, tal como se utiliza en la presente, "por lo menos uno" está destinado a significar "uno o más" del elemento listado. Las formas de palabras singulares están destinadas a incluir las formas de palabras plurales y se utilizan del mismo modo en forma intercambiable cuando correspondiera y se encuentran dentro de cada significado, a menos que se indique expresamente lo contrario. Excepto que se indique de otro modo, las formas con mayúsculas y sin mayúsculas de todos los términos tienen el mismo significado.

El término "bioequivalencia o bioequivalente", tal como se utiliza en la presente se refiere a formulaciones de menor concentración en dosis en donde las mismas son farmacéuticamente equivalentes y sus biodisponibilidades (porcentaje y medida de absorción) después de la administración en la misma dosis o cantidad molar son similares en una medida tal que sus efectos terapéuticos, con respecto a seguridad y eficacia, son esencialmente los mimos. En otras palabras, bioequivalencia o bioequivalente significan la ausencia de una diferencia importante en la proporción y medida en la que imiquimod se vuelve disponible a partir de dichas formulaciones en el sitio de acción de imiquimod cuando se administra a la misma dosis molar bajo condiciones similares, por ejemplo, el porcentaje o proporción en la que imiquimod puede dejar dicha formulación y la proporción en la que imiquimod puede cruzar el stratum corneum y/o volverse

disponible en el sitio de acción para tratar queratosis actínica. En otras palabras, existe un alto grado de similitud en las biodisponiblidades de dos productos farmacéuticas imiquimod (de la misma forma galénica) a partir de la misma dosis molar, que no son posibles de producir diferencias clínicamente relevantes en los efectos terapéuticos o reacciones adversas, o ambas. Los términos "bioequivalencia", así como "equivalente farmacéutica" y "equivalencia terapéutica" también se utilizan tal como se define y/o utiliza por (a) la FEDA, (b) el Código de Regulaciones Federales ("CRF"), Título 21, y/o (c) Health Canada.

El término "biodisponibilidad o biodisponible", tal como se utiliza en la presente, en general se refiere a la proporción o medida de absorción de imiquimod en la circulación sistémica y, más específicamente, la proporción ó mediciones destinadas a reflejar la proporción y medida en la cual imiquimod se vuelve disponible en el lugar de acción. En otras palabras, y a modo de ejemplo, la medida y proporción de absorción de imiquimod a partir de una formulación de menor concentración en dosis de la presente invención tal como se refleja por una curva de concentración en tiempo de imiquimod en la circulación sistémica.

Por "equivalencia farmacéutica o farmacéuticamente equivalente", tal como se utiliza en la presente, se hace referencia a las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención que contienen la misma cantidad de imiquimod, en las mismas formas de dosis, pero que no necesariamente contienen los mismos ingredientes inactivos, para la misma ruta de administración y que cumplen con patrones iguales o comparables de compendio u otros aplicables con respecto a identidad, concentración, calidad y pureza, incluyendo potencia y, cuando correspondiera, uniformidad y/o estabilidad de contenido.

Por "equivalencia terapéutica o terapéuticamente equivalente" se hace referencia a aquellas formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis que (a) producirán el mismo efecto clínico y perfil de seguridad cuando se ponen en práctica las terapias de corta duración para tratar queratosis actínica de acuerdo con la presente invención y(b) son farmacéuticamente equivalentes, pro ejemplo, contienen imiquimod en la misma forma de dosis, poseen la misma ruta de administración, y poseen la misma concentración de imiquimod. En otras palabras, la equivalencia terapéutica se refiere a que un equivalente químico de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención (es decir, que contiene la misma cantidad de imiquimod en la misma

forma de dosis)cuando se administra a los mismos individuos en el mismo régimen de dosis proveerá esencialmente la misma eficacia y toxicidad.

Por "Tmax" se hace referencia a la presente al tiempo cuando se alcanza la máxima concentración en suero de imiquimod en un estado estable luego de la aplicación tópica de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, es decir, cuando la velocidad de absorción es igual a la velocidad de eliminación de imiquimod. En otras palabras, el tiempo que se observa Cmaz para imiquimod.

Por "Cmax" se hace referencia a la máxima concentración en suero de imiquimod que se alcanza en un estado estable luego de la aplicación tópica de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, es decir, cuando la velocidad de absorción de imiquimod es igual a la velocidad de eliminación de imiquimod. En otras palabras, es la máxima concentración en suero: la concentración en suero más alta observada durante el intervalo de dosis o muestreo de imiquimod.

Por "Cmin" se hace referencia en la presente a la mínima concentración en suero de imiquimod mensurable, pro ejemplo, concentración en suero de imiquimod que se observa inmediatamente antes a la dosis en los días 7, 14, 21 y 22 (24 horas posteriores a la dosis).

Por "T ½" se hace referencia al tiempo requerido para que mitad de la cantidad de la concentración en suero de imiquimod máxima sea eliminada una vez alcanzado el estado estable después de la aplicación tópica de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención. Por ejemplo, la duración media de eliminación aparente para imiquimod que se calcula como alrededor de $0{,}693/\lambda_z$ de acuerdo con el Ejemplo 24.

Por "AUC_{0-24}" se hace referencia en la presente al área bajo la concentración de imiquimod en suero contra una curva de tiempo de 24 horas después de la aplicación tópica de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención, es decir, una medida de exposición de imiquimod durante un período de 24 horas. Por ejemplo, el área bajo la concentración en suero de imiquimod contra la curva de tiempo, de 0 a 24 horas, que se calcula utilizando la regla trapezoide lineal o extrapolada hasta 24 horas en casos donde los valores que se informan no se obtienen hasta ese punto de tiempo.

Por "AUC_{0-4}" se hace referencia en la presente al área bajo la concentración en suero de imiquimod contra la curva de tiempo, de 0 hasta el tiempo de última

concentración distinta a cero en el Día 1, que se calcula utilizando la regla trapezoide lineal.

Por "R_{AUC}" se hace referencia en la presente a la relación de acumulación, que se calcula como el valor "AUC_{0-4}" durante la administración de dosis múltiple-imiquimod dividido por el valor "AUC_{0-24}" después de la primera dosis (es decir, Día 21/Día1), o las relaciones de acumulación que se calculan para un metabolito de imiquimod solamente si se dispone de suficientes puntos de tiempo distinto de cero para calcular AUC_{0-24} en forma razonable.

Por "AUC_{0-inf}" se hace referencia en la presente al área bajo la concentración en suero de imiquimod contra la curva de tiempo, desde 0 a infinito; "AUC_{0-inf}" que se calcula en el Día 1 como $AUC_{(0-inf)} = AUC_{0-1} + Ct/K_{el}$ (en donde Ct = la última concentración distinta a cero ajustada, AUC_{0-1} = la AUC desde tiempo cero al tiempo de última concentración distinta a cero y K_{el} = velocidad de eliminación constante).

Por "Rcmax" se hace referencia en la presente a la relación de acumulación calculada como valor Cmax durante la administración de múltiples dosis dividida por el valor Cmax después de la primera dosis (es decir, Día 21/Día 1).

Por "$\lambda_{Z\ EFF}$" se hace referencia en la presente a la constante de velocidad de eliminación efectiva, calculada con $-IN(1-1/R_{AUC}/tau$.

Por "T ½ $_{EFF}$" se hace referencia en la presente a la vida media efectiva para acumulación, calculada como $0,693/\lambda_{Z\ EFF}$.

Por "λ_Z " se hace referencia a una constante de velocidad de eliminación, es decir, la velocidad en la cual el imiquimod desaparece del sitio de medición una vez en estado estable después de la aplicación tópica de una formulación de menor concentración de imiquimod en dosis de la presente invención. En otras palabras, la constante de velocidad de eliminación aparente, que se calcula utilizando regresión lineal sobre la porción terminal de la concentración ln contra el perfil de tiempo.

Por "media geométrica" se hace referencia a un promedio estadístico de un conjunto de números transformados a menudo utilizados para representar una tendencia central en datos altamente variables. Se calcula a partir de datos transformados utilizando poderes o logaritmos que luego se vuelven a transformar a la escala original luego de obtener el promedio.

Por "relación media geométrica" se hace referencia a una relación de dos medias geométricas, en donde el "ensayo de media geométrica LS" es el numerador de la

relación media geométrica, y la "referencia media LS geométrica" es el denominador de la relación de media geométrica.

Por "RH" se hace referencia en la presente a la humedad relativa.

Por "cPs" se hace referencia a los centipose.

Por "h" se hace referencia a horas.

Por "ITT" se hace referencia a la población destinada a tratamiento.

Por "Pbo" se hace referencia a placebo.

Por "EOS" se hace referencia al Final del Estudio.

Por "V" se hace referencia a vehículo o portados.

Los estudios GW01-0702 y GW01-0704 son estudios duplicativos que investigan los ciclos de tratamiento de 2 semanas, en donde los ciclos de tratamiento de 2 semanas están separados por un período de descanso de dos semanas (sin tratamiento((2 x 2 x 2), y los estudios GW01-0703 y GW01-0705 son estudios duplicativos que investigan los ciclos de tratamiento de 3 semanas, en donde los ciclos de tratamiento de tres semanas se separan por un período de descanso de tres semanas (sin tratamiento) (3x 3x3). Ver los diagramas de flujo representados en la Tabla 64 más adelante.

Por "L2" se hace referencia a una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% que se describe en los Ejemplos 23-28 y las Figuras y que se utiliza en relación con los estudios GW01-0702 y GW01-0704.

Por "L3" se hace referencia a una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% que se describe en los Ejemplos 23-28 y las Figuras y que se utiliza en relación con los estudios GW01-0702 y GW01-0704.

Por H2 se hace referencia a una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 2,5% que se describe en los Ejemplos 23-28 y las Figuras y que se utiliza en relación con los estudios GW01-0703 y GW01-0705.

Por H3 se hace referencia a una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75 % que se describe en los Ejemplos 23-28 y las Figuras y que se utiliza en relación con los estudios GW01-0703 y GW01-0705.

Por "AE" se hace referencia a los efectos adversos.

Por "2x2x2", tal como se utiliza en la presente, se hace referencia a un régimen de tratamiento de AK de dos ciclos de dos semanas, en donde (1) durante las primeras 2 semanas (el primer ciclo de tratamiento) se aplica una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis una vez por día a un área de tratamiento de AK, y (2) durante las segundas 2 semanas, se produce un período de descanso en donde no hay tratamiento, y (3) durante las terceras 2 semanas

(el segundo ciclo de tratamiento), la misma formulación es nuevamente aplicada una vez por día cada día a la misma área de tratamiento AI. En otras palabras, durante las primeras 2 semanas se realiza el tratamiento, durante las segundas 2 semanas no se realiza el tratamiento y durante las terceras 2 semanas se realiza nuevamente el tratamiento.

Por "3x3x3", tal como se utiliza en la presente, se hace referencia a un régimen de tratamiento de AK de dos ciclos de tres semanas, en donde (1) durante las primeras 3 semanas (el primer ciclo de tratamiento) se aplica una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis una vez por día a un área de tratamiento de AK, y (2) durante las segundas 3 semanas, se produce un período de descanso en donde no hay tratamiento, y (3) durante las terceras 3 semanas (el segundo ciclo de tratamiento), la misma formulación es nuevamente aplicada una vez por día cada día a la misma área de tratamiento AI. En otras palabras, durante las primeras 3 semanas se realiza el tratamiento, durante las segundas 3 semanas no se realiza el tratamiento y durante las terceras 3 semanas se realiza nuevamente el tratamiento.

La presente invención provee formulaciones farmacéuticas tales como cremas, ungüentos, espumas, geles, lociones y revestimientos adhesivos que contienen imiquimod y un ácido graso, tal como ácido isosteárico, ácido linoleico, ácido oleico sin refinar, ácido oleico refinado, tal como ácido oleico Super Refined® NF (por ejemplo, un ácido oleico altamente purificado, es decir un ácido oleico que posee bajas impurezas polares, tal como peróxidos, un bajo valor peróxido y es comercializado por CRODA; ver, por ejemplo, (www.croausa.com) y mezclas de los mismos. Las formulaciones de la invención proveen una penetrabilidad en piel conveniente del imiquimod.

El compuesto imiquimod es conocido como un agente antiviral que también induce la biosíntesis de interferón. Puede prepararse utilizando el método revelado en la Patente US No. 4.689.338, cuya descripción se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. El compuesto puede utilizarse para tratar queratosis actínica. La cantidad de imiquimod presente en una formulación de la presente invención será una cantidad efectiva para tratar queratosis actínica para obtener una eliminación de la total de la lesión AK o la reducción o eliminación parcial de la lesión AK , para impedir la recurrencia de dicha enfermedad y/o promover la inmunidad contra una enfermedad con un perfil de seguridad aceptable. Un ejemplo de una cantidad efectiva de imiquimod en una formulación e la presente invención es de entre alrededor de 1,0% a 4,25 % en peso en base al peso total

de la formulación, más preferentemente entre alrededor de 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0% y 4,25%, aún más preferentemente entre alrededor de 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75% y 4,0%, y en forma aún más preferida entre alrededor de 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5% y 3,75%. Las formulaciones de imiquimod de la presente invención que contiene alrededor de 2,5% imiquimod o alrededor de 3,75% imiquimod en peso en base al peso total de la formulación resultan mayormente preferidas.

Del mismo modo, un período de menor duración, tal como se contempla en la presente invención, será para períodos reducidos efectivos para tratar queratosis actínica como se describe anteriormente, por ejemplo, hasta seis semanas, nuevamente dependiendo de la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención que se selecciona para aplicación diaria, y preferentemente hasta cuatro semanas. A modo de ejemplo, los períodos cortos de tratamiento con formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis para tratar queratosis actínica incluyen:

(a) aplicar una cantidad efectiva de imiquimod, tal como por vía de formulaciones imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención al área afectada con queratosis actínica, de la siguiente manera: aplicar una cantidad efectiva una vez por día para catorce (14) días consecutivos, seguido por un período de descanso de catorce (14) días (sin tratamiento), seguido nuevamente pro la aplicación de una cantidad efectiva una vez por día durante catorce (14) días para un total de veintiocho (28) dosis o cuatro semanas para tratar queratosis actínica (terapia de 2 ciclos), o

(b) aplicar una cantidad efectiva de imiquimod, tal como vía las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención al área afectada con queratosis actínica, de la siguiente manera: aplicar una cantidad efectiva una vez por día durante veintiún (21) días, seguido pro un período de descanso de veintiún (21) días (sin tratamiento, seguido por nuevamente la aplicación de una cantidad efectiva una vez por día durante veintiún (21) días consecutivos durante un total de cuarenta y dos (42) dosis o seis semanas para tratar queratosis actínica (terapia de 2 ciclos), o

(c) aplicar una cantidad efectiva de imiquimod, tal como vía una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención al área afectada con queratosis actínica, una vez por día hasta cuarenta y dos (42) días o

menos, y preferentemente, hasta alrededor de veintiocho (28) días o menos (terapia de 1 ciclo).

Un ácido graso tal como ácido isosteárico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido oleico refinado, tal como ácido oleico refinado, tal como ácido oleico Super Refined® NF (por ejemplo, un ácido oleico altamente purificado, es decir un ácido oleico que posee bajas impurezas polares, tal como peróxidos, un bajo valor peróxido y es comercializado por CRODA; ver, por ejemplo, (www.croausa.com), un ácido oleico sin refinar mezclado con cantidades efectivas de antioxidantes o mezclas de los mismos se incorporan a las formulaciones de la presente invención. La cantidad total de ácido graso presente en una formulación es preferentemente entre alrededor del 3% al 45% en peso en base al peso total de una formulación. Debería entenderse que cuando se selecciona ácido oleico como un ácido graso, esa estabilidad puede presentar un problema. Así, los estabilizantes, tal como antioxidantes y lo similar, puede ser necesarios para conservar la elegancia y estabilidad farmacéutica durante la vida de la formulación de ácido oleico.

Una formulación farmacéutica de la invención puede ser de una forma tal como una crea, un ungüento, una espuma, un gel, una loción, una composición adhesiva sensible a la presión, u otras formas conocidos por los expertos en el arte, en donde cada forma particular contiene imiquimod y ácido graso en cantidades particulares, y opcionalmente contiene varios elementos adicionales. Las cantidades preferidas de droga y ácido graso, y las cantidades y tipos de elementos utilizados en formulaciones de la invención se describen a continuación con referencia particular a cremas ungüentos y composiciones adhesivas.

Una crema de acuerdo con la invención contiene 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina y ácido graso.

La cantidad de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina presente en una crema es preferentemente de alrededor de 0,5% a alrededor de 9% en peso, y más preferentemente alrededor de 1% a 5% en peso, en base al peso total de la crema.

La cantidad total de ácido graso presente en una crema de la invención es preferentemente de alrededor del 3% al 45% en peso, y más preferentemente alrededor del 5% al 24% en peso, en base al peso total de la crema.

Opcionalmente, una crema de la presente invención puede contener emolientes, emulsionantes, espesantes, y/o conservantes.

Los emolientes tal como alcoholes de cadena larga, por ejemplo, alcohol cetilo, alcohol estearilo y alcohol cetearilo; hidrocarburos tal como petrolato y aceite mineral liviano; o lanolina acetilada puede incluirse en una crema de la invención. Una crema puede contener uno o más de estos emolientes. La cantidad total de emoliente en una crema de la invención es preferentemente de alrededor del 5% al 30%, y más preferentemente de alrededor del 5% a alrededor del 10% en peso en base al peso total de la crema.

Los emulsionantes tales como agentes activos de superficie no iónicos, pro ejemplo, polisorbato 60 (de ICI Americas), sorbitan monoestearato, poligliceril-4 oleato y polioxietileno(4)lauril éter o catiónica trivalente pueden incluirse en una crema de la invención. Una crema de la invención puede contener uno o más emulsionantes. En general, la cantidad total de emulsionante s preferentemente del 2% al 14% y más preferentemente del 2% al 6% en peso en base al peso total de la crema.

Pueden utilizarse los espesantes farmacéuticamente aceptables, tal como goma xantánica, goma guar, guma Veegum™K (de R.T. Vanderbilt Company, Inc.), y alcoholes de cadena larga (es decir, alcohol cetilo, alcohol estearilo o alcohol cetearilo).Una crema puede contener uno o más espesantes. La cantidad total de espesante presente es preferentemente de alrededor del 3% al 12% en peso en base al peso total de la crema.

Los conservantes tales como metilparaben, propilparaben y alcohol bencilo pueden estar presentes en una crema de la invención. La cantidad adecuada de dicho conservante es conocida por los expertos en el arte.

Opcionalmente, un agente solubilizante adicional tal como alcohol bencilo, ácido láctico, ácido acético, ácido esteárico, ácido salicílico, cualquier ácido alfa-hidroxi tal como ácido glicólico, o ácido clorhídrico puede incluirse en una crema de la invención.

Si se utiliza un agente solubilizante adicional, la cantidad presente es preferentemente de alrededor del 1% al 12% en peso en base al peso total de la crema.

Opcionalmente, una crema de la invención puede contener un humectante tal como glicerina, estimulantes de penetración en piel, tal como estearato de butilo, y agentes solubilizantes adicionales.

En general, una crema comprende una fase de aceite y una fase de agua mezcladas para formar una emulsión. En forma preferida, la cantidad de agua presente en una crema de la invención es de alrededor del 45% al 85% en peso

en base al peso total de la crema. La fase aceite de una crema de la invención se puede preparar primero combinando el 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina y el ácido graso (si la crema contiene alcohol bencilo puede también agregarse el mismo en este punto) y calentando con agitación ocasional a una temperatura de alrededor de 50°C a 85°C. Cuando 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina aparece completamente disuelto, los ingredientes restantes de la fase aceite se agregan y se continúa calentando hasta que se complete la disolución.

La fase agua puede prepararse combinando la totalidad de los demás ingredientes y calentando con agitación hasta que la disolución parezca completa.

Las cremas de la invención generalmente se preparan agregando la fase de agua a la fase de aceite con ambas fases a una temperatura de alrededor de 65°C a 75%. La emulsión resultante se mezcla con un aparato mezclador para dar la crema deseada.

Un ungüento de la invención contiene una base de ungüento además de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina y ácido graso.

La cantidad de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina presente en un ungüento de la invención es preferentemente de alrededor del 0,5% a alrededor de 9%, y más preferentemente alrededor del 0,5% a alrededor del 5% en peso en base al peso total del ungüento.

La cantidad total de ácido graso presente en un ungüento de la invención es preferentemente de alrededor del 3% a alrededor del 45% y más preferentemente alrededor del 3% al 25% en base al peso total del ungüento.

Una base de ungüento farmacéuticamente aceptable tal como petrolato o glicol polietileno 400 (de Union Carbide) en combinación con glicol polietileno 3350 (de Union Carbide) puede ser utilizado. La cantidad de ungüento base presente en un ungüento de la invención es preferentemente de alrededor del 60% al 95% en peso en base al peso total del ungüento.

Opcionalmente, un ungüento de la invención puede también contener emolientes, emulsionantes y espesantes. Los emolientes, emulsionantes y espesantes y las cantidades preferidas de los mismos que se describen anteriormente con relación a las cremas son también generalmente adecuados para uso en un ungüento de la invención.

Un ungüento de acuerdo con la invención puede prepararse combinando 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina con ácido graso y calentando con

agitación ocasional a una temperatura de alrededor de 65°C. Cuando 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina aparece completamente disuelto, los ingredientes restantes se agregan y se calientan a alrededor de 65°C. La mezcla resultante se mezcla con una mezcladora adecuada mientras se deja enfriar a temperatura ambiente.

Una composición adhesiva sensible a la presión de la invención contiene 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina, ácido graso, y un polímero adhesivo sensible a la presión.

La cantidad de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina presente en una composición adhesiva sensible a la presión de la invención es preferentemente de alrededor de 0,5% a alrededor de 9% en peso, y más preferentemente alrededor de 3% a alrededor de 7% en peso en base al peso total de la composición adhesiva. La cantidad de ácido graso presente es preferentemente de alrededor del 10% al 40% en peso, más preferentemente alrededor del 15% al 30% en peso, y más preferentemente alrededor del 20% al 30% en peso, en base al peso total de la composición adhesiva.

En forma preferida, el polímero adhesivo utilizado en una composición adhesiva sensible a la presión de la invención es sustancialmente químicamente inerte a 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina. El polímero adhesivo está preferentemente presente en una cantidad de alrededor del 55% al 85% en peso en base al peso total de la composición. Los polímeros adhesivos adecuados incluyen adhesivos acrílicos que contienen, como un principal constituyente (es decir, por lo menos alrededor del 80% en peso de todos los monómeros en el polímero), un éster de ácido acrílico o metacrílico monomérico hidrofóbica de un alcohol de alquilo, el alcohol de alquilo que contiene 4 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de monómeros adecuados son aquellos que se describen a continuación con relación al "Monómero A". Los polímeros adhesivos pueden además contener cantidades menores de otros monómeros tales como "Monómeros B" listados a continuación.

Los adhesivos preferidos incluyen copolímeros adhesivos sensibles a la presión acrílicos que contienen Monómeros A y B como sigue: El Monómero A es un éster de ácido acrílico o metacrílico monomérico hidrofóbico de un alcohol alquilo, en donde el alcohol alquilo contiene 4 a 10 átomos de carbono, preferentemente 6 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 6 a 8 átomos de carbono, y en forma más preferida 8 átomos de carbono. Los ejemplos de los Monómeros A

adecuados son acrilatos n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isoheptilo, n-nonilo, n-decilo, isohexilo, 2-etiloctilo, isooctilo y 2-etilhexilo. El Monómero A más preferido es acrilato de isooctilo.

El Monómero B es un monómero reforzante seleccionado entre el grupo formado por ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilatos de alquilo y metacrilatos que contienen 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo; acrilamida; metacrilamida; acrilamidas alquil-sustituidas inferiores (es decir, el grupo alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono) tal como acrilamida de butilo terciario; acrilamida diacetona; n-vinil-2-pirrolidona; éteres de vinilo tal como éter de butilo terciario vinilo; etilenos sustituidos tales como derivados de anhídrido maleico, itaconato dimetilo y formato de monoetilo y perfluoro-n-butirato vinilo. Los Monómeros B preferidos son ácido acrílico, ácido metacrílico, los acrilatos de alquilo antes descriptos y los metacrilatos, acrilamida, metacrilamida y las acrilamidas sustituidas con alquilo inferior que se describen anteriormente. El Monómero B más preferido es acrilamida.

En una realización de la composición adhesiva sensible a la presión de la invención, el copolímero adhesivo sensible a la presión que contiene Monómeros A y B tal como se indican anteriormente en forma preferida contiene el Monómero A en una cantidad en peso de alrededor del 80% en peso a alrededor del 98% en peso del peso total de todos los monómeros en el copolímero. El Monómero A está en forma más preferida presente en una cantidad den peso de alrededor del 88% a alrededor del 98%. El Monómero B en dicho copolímero está preferentemente presente en el copolímero adhesivo sensible a la presión en una cantidad en peso de alrededor del 2% a alrededor del 20%, más preferentemente alrededor del 2% al 12% en peso, y más preferentemente 2 al 9% del peso total de los monómeros en el copolímero.

En otra realización de una composición adhesiva sensible a la presión de la invención, el copolímero adhesivo comprende alrededor de 60 a alrededor de 80% en peso (y preferentemente alrededor del 70% al 80% en peso) del éster de ácido acrílico o metacrílico monomérico hidrofóbico antes mencionado de un alcohol alquilo (es decir, Monómero A descrito anteriormente) en base al peso total de todos los monómeros en el copolímero; alrededor del 4 al 9 % en peso en base al peso total de todos los monómeros en el copolímero de un monómero reforzantes seleccionado entre el grupo formado de ácido acrílico, ácido metacrílico, un acrilato de alquilo o metacrilato que contiene 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo, acrilamida, metacrilamida, una acrilamida sustituida en alquilo inferior,

acrilamida de diacetona y N-vinil-2-pirrolidona, y alrededor de 15 a 35 % en peso (y preferentemente alrededor de 15 a 25% en peso) de acetato vinilo en base al peso total de todos los monómeros en el copolímero. En esta realización, el éster de ácido acrílico o metacrílico preferido es acrilato de isooctilo y el monómero reforzante preferido es acrilamida.

Los copolímeros adhesivos antes descriptos son conocidos y los métodos de preparación para los mismos son bien conocidos a los expertos en el arte, , y se han descrito por ejemplo en la Patente US No. 24906 (Ulrich), cuya descripción se incorpora a la presente a modo de referencia. La reacción de polimerización puede llevar se a cabo utilizando un iniciador de radical libre tal como un peróxido orgánico (por ejemplo, benzoilperóxido) o un compuesto azo orgánico (por ejemplo, 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo), disponible bajo la designación comercial "Vazo 52" de DuPont).

Debido a que los adhesivos sensibles a la presión tal como los descriptos anteriormente son inherentemente gomosos y pegajosos y son adecuados al calor y estables a la luz, no hay necesidad de agregar agentes de pegajosidad o adherencia o estabilizantes. Sin embargo, los mismos pueden agregarse si se desea.

Opcionalmente, una composición adhesiva sensible a la presión puede también contener uno o más estimulantes de penetración en la piel tal como gliceril monolaurato, etil oleato, isopropil miristato, diisopropil adipato y N,N-dimetildodecilamina-N-óxido, tanto como un ingrediente único o como una combinación de dos o más ingredientes. Los estimulantes de penetración en la piel preferentemente forman una mezcla sustancialmente homogénea con el polímero o copolímero adhesivo sensible a la presión. La cantidad total de estimulante de penetración en la piel presente en una composición adhesiva sensible a la presión de la invención es preferentemente de alrededor del 3% al 25% en peso, más preferentemente alrededor del 3% al 10% en peso en base al peso total de la composición adhesiva.

Cuando el estimulante de penetración en la piel es un ingrediente único, preferentemente es un estimulante de penetración en la piel tal como isopropil miristato, isopropil adipato, oleato de etilo, o monolaurato de glicerilo.

Cuando se utiliza una combinación de estimulante de penetración en la piel, se prefiere una combinación tal como: oleato de etilo con monolaurato de glicerilo; oleato de etilo con N,N-dimetildodecilamina-N-óxido; gliceril monolaurato con N,N-

dimetildodecilamina-N-óxido; y oleato etilo con tanto monolaurato glicerilo y N,N-dimetildodecilamina-N-óxido.

La composición adhesiva sensible a la presión de la invención puede prepararse combinando un adhesivo seco, 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, ácido graso, y estimulante de penetración en la piel con un solvente orgánico. Los solventes orgánicos preferidos son metanol y acetato de etilo. El contenido de sólidos totales del revestimiento adhesivo es preferentemente del orden de alrededor del 15% al 40%, y más preferentemente del rango de alrededor del 20 al 35% en base al peso total del revestimiento adhesivo. La mezcla resultante se agita y se mezcla durante un período de alrededor de 20 a 72 horas. Cuando este método se utiliza, se prefiere que 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina se encuentre en forma micronizada (es decir, tamaño de partícula de 1-2 micrones en diámetro). Opcionalmente, la mezcla puede calentarse durante la agitación.

En un método preferido, 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amina se combina con el ácido graso y se agita a 40°C. hasta que la disolución parezca completa. Los restantes ingredientes son agregados y la mezcla se agita durante un período de alrededor de 20 a 72 horas.

Las composiciones adhesivas sensibles a la presión que se describen anteriormente son preferentemente revestidas sobre una superficie de un reverso o soporte adecuado de material en lámina, tal como una película, para formar un material en lámina revestido con adhesivo sensible a la presión. Un material en lámina revestido con adhesivo sensible a la presión de la invención puede prepararse mediante revestimiento por cuchilla de un revestimiento de liberación adecuada hasta un espesor uniforme predeterminado con una formulación adhesiva húmeda. Este revestimiento de liberación recubierto con adhesivo es luego secado y laminado sobre un reverso utilizando métodos convencionales. Los revestimientos de liberación adecuados incluyen revestimiento de liberación convencional que comprenden un material en lámina conocido, tal como una red de poliéster, una red de polietileno, o una red de poliestireno, o papel revestido en polietileno, revestido con un revestimiento tipo silicona adecuado tal como el disponible bajo el nombre comercial Daubert 164Z, de Daubert Co. El reverso puede ser una película oclusiva, no oclusiva o permeable si se desea. El reverso puede ser de cualquier material convencional para cintas adhesivas sensibles a la presión, tal como polietileno, particularmente polietileno de baja densidad, polietileno de baja densidad lineal, polietileno de alta densidad, fibras de nylon

orientadas en forma aleatoria, polipropileno, copolímero de etileno-vinilacetato, poliuretano, argón y lo similar. Los reversos que son laminados tal como compuestos de polietileno-aluminio-polietileno son también adecuados, El reverso debería ser sustancialmente no reactivo con los ingredientes del revestimiento adhesivo. El reverso actualmente preferido es polietileno de baja densidad.

El material en láminas revestido con adhesivo sensible a la presión de la invención puede tener la forma de un artículo tal como una cinta, un parche, una lámina, una envoltura o cualquier otra forma conocida por los expertos en el arte.

En forma preferida, un artículo en la forma de un parche se realiza a partir de un material en lámina revestido con adhesivo de la invención y se aplica a la piel de un mamífero. El parche es reemplazado según sea necesario con un nuevo parche para mantener el efecto terapéutico deseado particular de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.

Los valores de viscosidad inherente informados en los Ejemplos a continuación se obtuvieron mediante el método convencional utilizado por los expertos en el arte. La medición de la viscosidad de soluciones diluidas del adhesivo, cuando se compara con los controles realizados bajo las mismas condiciones, claramente demuestra los pesos moleculares relativos. Son los valores comparativos los que resultan significativos. No se requieren cifras absolutas. En los ejemplos, los valores de viscosidad inherente se obtuvieron utilizando un viscosímetro Cannon-Fenske # 50 para medir el tiempo de flujo de 10 ml de una solución de polímero (0,2 g polímero/decilitro tetrahidrofuran, en un baño de agua controlado a 25°C). Los ejemplos y los controles se realizaron bajo condiciones idénticas. El procedimiento de ensayo seguido y el aparato utilizado se explican en detalle en el "Textbook of Polymer Science", F.W. Billmeyer, Wiley-Interscience, 2° Edición, 1971, como "Polymer chains and their characterization", *D. SolutionViscosity and Molecular Size*, págs. 84-85, cuyo contenido y texto se incorporan a la presente a modo de referencia.

Tal como se indica anteriormente, y de acuerdo con la presente invención, la presente invención contempla formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis bioequivalentes o intercambiables. A modo de ejemplo, las formulación tópicas de imiquimod de menor concentración en dosis al 3,75% bioequivalentes o intercambiables, de acuerdo con la presente invención, incluyen aquellas formulaciones de imiquimod al 3,75% que poseen perfiles de suero in vivo comparables, es decir, en donde los siguientes parámetros in vivo son iguales o pueden variar hasta alrededor de ±25% o más (Ver también la Fig. 54), cuando

dichas formulaciones a 3,75% son tópicamente administradas diariamente a los mismos individuos en el mismo régimen de dosis de acuerdo con las terapias de corta duración, tal como terapias de dos ciclos, de la presente invención:

(a) Una Tmax Día 21 de alrededor de 4 horas a alrededor 16 horas y preferentemente una Tmax media de alrededor de 7,4 horas con una desviación estándar ("SD") de alrededor de 3,5, una Tmax media de alrededor de 9 horas y una Tmax media geométrica de alrededor de 6,6 horas y un coeficiente de variación ("CV" de alrededor de 48%;

(b) Un Cmax Día 21 de alrededor 0,07 a alrededor 0,6 ng/ml y preferentemente una Cmax medio de alrededor 0,3 ng/ml con una desviación estándar de alrededor de 0,16, una Cmax media de alrededor de 0,35 y una Cmax medio geométrica de alrededor de 0,27 ng/ml y un coeficiente de variación de alrededor de 49 %;

(c) Un Día $T_{1/2}$ de alrededor de 9,7 a alrededor de 84 horas y preferentemente una T1/2 medio de alrededor de 29.3 horas con una desviación convencional de alrededor de 17, una T1/2 media de alrededor de 25,6 horas y una T1/2 media geométrica de alrededor de 26 horas y un coeficiente de variación de alrededor de 58%;

(d) una AUC0-24 Día 21 de alrededor de 1,1 a alrededor de 12 ng hr/ml y preferentemente una AUC0-24 medio de alrededor de 6 ng hr/ml con una desviación estándar de alrededor de 3, una UC0-24 media de alrededor de ng hr/ml y una AUC0-24 media de alrededor de ng hr/ml y coeficiente de variación de alrededor de 52%;

(e) λz de alrededor de 0,03 hr-1 con una desviación estándar de alrededor de 0,01, una λz media de alrededor de 25,6 hr-1 y un λz medio geométrica de alrededor de 0,03 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 49%;

(f) Un Cmin Día 21 de alrededor de 0,06 a alrededor de 0,4 y preferentemente una Cmin de alrededor de 0,20 con SD de alrededor de 0,11, Cmin media de alrededor de 0,19 y una Cmin promedio geométrica de alrededor de 0,17 y un coeficiente de variación de alrededor del 55%;

(g) En el Día 14/7 (una relación de concentración mínima en el Día 14 con respecto a la concentración mínima en el Día 7), una relación media geométrica mínima de alrededor de 1,09 con un intervalo de confianza al 90% ("CI" dentro de un rango de alrededor de 0,8 a 1,5.

(h) En el Día 21/14 (una relación de concentración mínima en el Día 21 con respecto a la concentración mínima en el Dia 14), una relación promedio

geométrica mínima de alrededor de 1,33 con un intervalo de confidencia del 90% (CI) dentro de un rango de entre alrededor de 0,9 y alrededor de 1,9;

(i) en el Día 22/21 (una relación de concentración mínima en el Día 22 con respecto a la concentración mínima en el Día 21) una relación media geométrica de concentración mínima de alrededor de 0,93 con un intervalo de confidencia del 90% ("CI" dentro de un rango de entre alrededor de 0,6 y alrededor de 1,3;

(j) una concentración de suero imiquimod de pico medio de alrededor de 0,323 ng/ml en el Día 21;

(k) R_{AUC} Día 21 de alrededor de 1 a alrededor de 7 y preferentemente R_{AUC} medio de alrededor de 4 con una desviación estándar de alrededor de 2, R_{AUC} media de alrededor de 3,5 y R_{AUC} medio geométrico de alrededor de 3,3 y un coeficiente de variación de alrededor de 56%;

(l) Rcmax Día 21 de alrededor de 0,5 a alrededor 5 y preferentemente Rcmax media de alrededor de 3 con una desviación estándar de alrededor de 1,5, Rcmax media de alrededor de 2,7 y una RC media geométrica de alrededor de 2,4 y un coeficiente de variación de alrededor de 54%;

(m) $L\lambda z_{eff}$ Día 21 de alrededor de 0,006 hr-1 a alrededor de 0,08 hr-1 y preferentemente Lz_{eff} medio de alrededor de 0,02 hr-1 con una desviación estándar de alrededor de 0,02, $L\lambda z_{eff}$ medio de alrededor de 0,01 hr-1 y $L\square z_{eff}$ medio geométrico de alrededor de 0,16 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 97%; y

(n) $T^{1/2}_{eff}$ Día 21 de alrededor de 8 hr a alrededor de 110 hr y preferentemente $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 55 hr con una desviación estándar de alrededor de 36, $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 55 hr con una desviación estándar de alrededor de 36, una $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 50 hr y una $T^{1/2}_{eff}$ media geométrica de alrededor de 41 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 66%.

Mientras que las formulaciones farmacéuticas de imiquimod de menor concentración en dosis de la presente invención pueden formularse en cualquier forma conocida en el arte, tal como una crema, un ungüento, una espuma, un gel, una loción o una composición adhesiva sensible a la presión, o un parche, debería entenderse que las cremas, ungüentos, espumas, geles y lociones pueden envasarse en cualquier envase adecuado, tal como saches o bolsas de dosis única o tubos o envases de múltiples dosis. Una cantidad envasada de un formulación farmacéutica contemplada por la presente invención incluye cualquier cantidad adecuada, tal como sachets o bolsas de alrededor de 250 mg a alrededor de 500 mg o más, y preferentemente alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg,

alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg.

Los ejemplos de varias realizaciones de la presente invención se ilustrarán en adelante con referencia a los siguientes ejemplos. Así, los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención, pero no a limitar la misma. Las partes y porcentajes son en peso a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de cremas, ungüentos y composiciones adhesivas sensibles a la presión que se contemplan en la presente invención se describen en la Patente US No. 4.689.338 y la Patente US No. 5.238.944, que se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad. Las modificaciones en porcentaje para, por ejemplo, imiquimod y vehículo, para generar las formulaciones de imiquimod tal como se describen en la presente son igualmente contempladas por la presente invención. Además, las formulaciones descriptas y reveladas en la Publicación de Patente US No. 2007/0123558, Solicitud No. 11/276.324, Publicación de Patente US No. 2007/0264317, US Solicitud No. 433.471, y US 2007/0900550, Publicación NO. WO2008098232 (A1), también se contemplan en la presente invención y se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad.

MÉTODO DE PREPARACIÓN 1

Preparación a escala de laboratorio de copolímero isooctilacrilato/acrilamida.

A una botella de vidrio de boca angosta de 114 gramos se agregaron: 18,6 acrilato isooctilo, 1,4 g acrilamida, 0,04 g peróxido de benzoilo, 27,0 acetato de etilo y 3,0 g metanol. La solución se purgó durante treinta y dos segundos con nitrógeno a un caudal de un litro por minuto. La botella se selló y se colocó en un baño de agua giratorio a 55ºC durante veinticuatro horas para efectuar la polimerización esencialmente completa. El polímero se diluyó con acetato de etilo/metanol (90/10) hasta sólidos 23,2% y tuvo una viscosidad inherente de 1,26 l/g en acetato de etilo.

MÉTODO DE PREPARACIÓN 2

Preparación a escala planta piloto de copolímero isooctilacrilato/acrilamida

155 kg de isooctilacrilato, 11,6 kg de acrilamida, 209,1 kg acetato de etilo y 23,2 kg metanol se cargaron en un reactor seco y limpio. Se aplicó agitación media. El lote fue desoxigenado con nitrógeno mientras se calentaba hasta una temperatura de inducción de 55ºC. 114 g Lucidol™ 70 iniciador (de Pennwalt Corp.) mezclado con 2,3 kg de acetato de etilo se cargó en el reactor. La temperatura se mantuvo a 55ºC durante toda la reacción. Después de 5,5 horas de tiempo de reacción, 114 g Lucidol™ 70 mezclado con 2,3 kg acetato de etilo se cargaron al reactor. Después

de 9.0 horas de tiempo de reacción, un iniciador 114 g Lucidol™ 70 adicional mezclado con 2,3 kg de acetato de etilo se cargaron al reactor. La reacción se continuó hasta que el porcentaje de conversión fue mayor a 98% según se midió por evaluación cromatográfica en gas de la concentración de monómero residual. La solución de polímero resultante se diluyó hasta sólidos al 25-28% con acetato de etilo/metanol (90/10) y tuvo una viscosidad Brookfield medida de 17.000-21.000 centiposies utilizando husillo # 4 a 12 rpm. El polímero tuvo una viscosidad inherente medida de 1,3-1,4 dl/g en acetato de etilo.

Se encontró que el procedimiento antes mencionado suministró un adhesivo sensible a la presión que es equivalente en la práctica de la presente invención a un adhesivo sensible a la presión preparado de acuerdo con el Método de Preparación 1.

Una solución de sólidos al 25-30% de copolímero adhesivo de acrilato isooctilo:acrilamida (93:7) recubrió un revestimiento de liberación de dos lados utilizando un recubridor de cuchilla y un recubrimiento de 0,5 mm de espesor. El laminado revestido de adhesivo se secó primero a 82°C durante 3 minutos y luego a 116 °C durante 3 minutos. El revestimiento adhesivo seco fue luego desprendido del revestimiento de liberación y colocado en una botella de vidrio. El anterior procedimiento produce una reducción en la cantidad de cualquier monómero residual en el copolímero adhesivo.

MÉTODO DE PREPARACIÓN 3

Preparación de copolímero acrilato de isooctilo:acrilamida: acetato de vinilo (75:5:20)

El acrilato del Método de Preparación 1 anterior, 8,0 g acrilamida, 32,0 acetato de vinilo, 0,32 g peróxido de benzoilo, 216,0 g acetato de etilo y 24,0 g alcohol metilo. El polímero resultante se diluyó con mezcla de acetato de etilo/alcohol metilo hasta 21,52% sólidos. El polímero adhesivo tuvo una viscosidad inherente medida de 140 dl/g en acetato de etilo a una concentración de 0,15 g/dl. Su viscosidad Brookfield fue de 2.300 centipoise.

MÉTODO DE PREPARACIÓN 4.

Preparación de Copolímero de Acrilato de isooctilo:Acrilamida: Acetato de vinilo (75:5:20).

Se preparó una mezcla maestra combinando 621,0 g de acrilato isooctilo, 41,4 g de acrilamida, 165,6 g de acetato de vinilo, 1,656 g de 2,2'-azobis(2,4-dimetilpentanonitrilo) (disponible por DuPont Company como Vazo.TM.52), 884,52 g de acetato de etilo y 87,48 g de metanol. Una porción de 400 g de la solución

resultante se colocó en una botella de cuarzo ámbar. La botella se purgó durante dos minutos con nitrógeno a un caudal de un litro por minuto. La botella se selló y se colocó en un baño de agua giratorio a 45°C durante veinticuatro horas para efectuar la polimerización esencialmente completa. El copolímero se diluyó con 250 g de acetato de etilo/metanol (90/10) hasta 26,05% sólidos y tuvo una viscosidad inherente medida de 1,27 dl/g en acetato de etilo a una concentración de 0,15g/dl. Su viscosidad de Brookfield fue de 5580 centipoise.

Ejemplo 1

Una crema de acuerdo con la presente invención se preparó a partir de los siguientes ingredientes:

	% en peso	Cantidad
Fase aceite		
1-isobutil-1 H-imídazo[4,5-c]-quinolin-4amina	1,0	40,0 g
Ácido isosteárico	10,0	400,0 g
Alcohol bencílico	2,0	80,0 g
Alcohol cetilo	2,2	88,0 g
Alcohol estearilo	3,1	124,0 g
Polisorbato 60	2,55	102,0 g
Monoestearato Sorbitan	0,45	18,0 <:1
Glicerina fase acuosa	2,0	80,0<:1
Metilparaben	0,2	8,0 g
Propilparaben	0,02	0,8 g
Agua purificada	76,48	3059,2 g

Los materiales listados anteriormente se combinaron de acuerdo con los siguientes procedimientos:

La glicerina, metilparaben, propilparaben y agua se pesaron en un matraz de vidrio de 4 litros que luego se calentó sobre una placa caliente con agitación hasta que los parabenos, ácido isosteárico y 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina se pesaron en un matraz de acero inoxidable de 8 litros y se calentó en una placa caliente hasta que la amina estuvo en solución (la temperatura alcanzada fue 69°C). El alcohol bencilo, alcohol cetilo, alcohol estearilo, polisorbato 60 y el monoestearato de sorbitan se agregaron a la solución de ácido isosteárico y se calentó sobre una placa caliente h asta que todo el material se disolvió (la

temperatura alcanzada fue 75°C). Con ambas fases a aproximadamente la misma temperatura (65°-75°C), la fase de agua se agregó a la fase de aceite. La mezcla se mezcló con un homogenizador durante 13 minutos y luego se colocó en un baño de agua fría y se mezcló con un propulsor de 3 pulgadas durante 40 minutos (la temperatura fue 29°C). La crema resultante se colocó en jarras de vidrio.

Ejemplos 2-9

Con el uso del método general del Ejemplo 1, se preparan las formulaciones de crema mostradas en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

	% en peso			
	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Fase de aceite				
1-isobutil-1H-imidazo-[4,5-c]quinolin-4-amina	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido isosteárico	10,0	10,0	5,0	5,0
Alcohol de bencilo		20		
Alcohol de cetilo		1,7		
Alcohol de estearilo		2,3		
Alcohol de cetearilo	6,0		6,0	6,0
Polisorbato 60	2,55	2,55	2,55	2,55
Monoestearato de sorbitán	0,45	0,45	0,45	0,45
Brij™ 30[a]				10,0
Fase acuosa				
Glicerina	2,0	2,0	2,0	2,0
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02
Agua purificada	77,78	77,78	82,78	72,78

[a] Brij™ 30 (polioxietilen (4) lauriléter) se encuentra disponible de ICI Americas, Inc.

Tabla 2

	% en peso			
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Fase de aceite				
1-isobutil-1 *H-imidazo-[4,5-c]quinolin-4-amina*	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido Isosteárico	10,0	25,0	10,0	6,0
Alcohol de bencilo		2,0		2,0
Alcohol de cetilo		2,2	1,7	
Alcohol de estearilo		3,1	2,3	
Alcohol de cetearilo	6,0			6,0
Polisorbato 60	2,55	3,4	2,55	2,55
Monoestearato de sorbitán	0,45	0,6	0,45	0,45
Brij™ 30[a]	10,0			
Fase acuosa				
Glicerina	2,0	2,0	2,0	2,0
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02
Agua purificada	67,78	60,48	79,78	79,78

[a] Brij™ 30 (lauriléter de polioxietileno (4)) se encuentra disponible de ICI Americas, Inc.

Ejemplo 10

Una crema de acuerdo con la presente invención se prepara a partir de los ingredientes indicados en la siguiente Tabla 3:

Tabla 3

	% en peso	Cantidad
Fase de aceite		
1-isobutil-1 H-imidazo[4,5]quinolin-4-amina	1,0	3,00 g
Ácido Isosteárico	5,0	15,0 g
Petrolato blanco	15,0	45,0 g
Aceite mineral liviano	12,8	38,4 g
Estearato de aluminio	8,0	24,0 g
Alcohol de cetilo	4,0	12,0 g
Witconol™ 14[a]	3,0	9,00 g
Lanolin acetilado	1,0	3,0 g
Propilparabeno	0,063	0,19 g
Fase acuosa		
Veegum™ K[b]	IO	3,0 g
Metilparabeno	0,12	0,36 g
Agua purificada	49,017	147,05 g

[a] Witconol™ 14 (oleato de poliglicerilo) se encuentra disponible de Witco Chemical Corp. Organics Division

[b] Veegum™ K (silicato de aluminio de magnesio coloidal) se encuentra disponible de R. T. Vanderbilt Company Inc.

Los materiales mencionados precedentemente se combinaron de acuerdo con el siguiente procedimiento:

En un jarro de vidrio, se pesaron la 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina y el ácido isoesteárico y se calentaron con agitación ocasional hasta que se disolvió la amina (la temperatura alcanzó 68°C.). A esta solución, se agregaron petrolato, aceite mineral, estearato de aluminio, alcohol de cetilo, Witconol™ 14, lanolina acetilada y propilparabeno. La mezcla se calentó hasta 75°C. En un vaso de precipitación separado, se combinaron el metilparabeno y el agua y se calentaron hasta que se disolvió el parabeno (la temperatura alcanzó 61°C.). Se agregó el Veegum™ K a la solución acuosa y se calentó a 75°C durante 30 minutos mientras se mezclaba con un homogenizador. Con ambas fases a 75°C, la fase acuosa se agregó lentamente a la fase de aceite mientras se mezclaba con un homogenizador. La mezcla se continuó durante 30 minutos manteniendo la

temperatura a aproximadamente 80°C. El jarro se tapó luego y se dejó enfriar la formulación.

Ejemplo 11

Un ungüento de acuerdo con la presente invención se prepara a partir de los ingredientes indicados en la siguiente Tabla 4:

Tabla 4

	% en peso	Cantidad
1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina	1,0	0,20 g
Ácido isoesteárico	5,0	1,00 g,
Aceite mineral	12,8	2,56 g
Petrolato blanco	65,2	13,04 g
Alcohol de cetilo	4,0	0,80 g
Lanolina acetilada	1,0	0,20 g
Witconol™	143,0	0,60 g
Estearato de aluminio	8,0	1,60 g

Los materiales mencionados anteriormente se combinaron de acuerdo con el siguiente procedimiento:

La 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina y el ácido esteárico se colocaron en un jarro de vidrio y se calentaron hasta que se disolvió la amina. Se agregaron los ingredientes restantes y la mezcla resultante se calentó hasta 65°C y se mezcaron mientras se permitió enfriar hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo 12

El procedimiento general del Ejemplo 11, se prepara un ungüento que contiene los ingredientes mencionados en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

	% en peso	Cantidad
1-Tsobuti1-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4amina	1,0	0,20 g
Ácido isoesteárico	6,0	1,20 g
Polietilenglicol 400	55,8	11,16 g
Polietilenglicol 3350	32,6	6,52 g
Alcohol de estearilo	4,6	0,92 g

Ejemplos 13-15

Las cremas de la presente invención se preparan con los ingredientes mostrados en la Tabla 6. El Ejemplo 1, excepto que se utilizó alcohol de bencilo con el ácido isosteárico para disolver la 1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.

Tabla 6

	Ejemplo13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Fase de aceite	Cantidad % en peso	Cantidad % en peso	Cantidad % en peso
1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina	50	5,0	4,85
Ácido isosteárico	25,0	25,0	24,3
Alcohol de bencilo	2,0	2,0	1,94
Alcohol de cetilo	2,2	2,2	1,16
Alcohol de estearilo	3,1	3,1	1,75
Petrolato	3,0		2,91
Polisorbato 60	3,4	3,4	4,13
Monoestearato de sorbitán	0,6	0,6	0,73
Ácido esteárico			9,71
Fase acuosa			
Glicerina	2,0	2,0	1,94
Metilparabeno	0,2	0,2	0,19
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02

Ejemplo 16

Una crema de acuerdo con la presente invención se prepara a partir de los ingredientes indicados en la siguiente Tabla 7:

Tabla 7

Fase de aceite	% en peso Cantidad	% en peso Cantidad
1-isobutil-1*H*-imidazo[4, 5-c]quinolin-4amina	4,0	0,80 g
Ácido isosteárico	20,0	4,00 g
Alcohol de bencilo	2,0	0,40 g
Alcohol de cetilo	2,2	0,49 g

Alcohol de estearilo	3,1	0,62 g
Polisorbato 60	3,4	0,68 g
Monoestearato de sorbitán	0,6	0,12 g
Fase acuosa		
1-isobutil-1*H*-imidazo [4,5-c]quinolin-4amina	1,0	0,2 g
Glicerina	2,0	0,4 g
85% de ácido láctico	1,0	0,22 g
Metilparabeno	0,2	8,84 g
Propilparabeno		0,004 g
Agua purificada		12,0 g

Los materiales mencionados anteriormente se combinan de acuerdo con el siguiente procedimiento:

El ácido isosteárico y 0,8 g de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina se combinaron en un jarro de vidrio y se calentaron con agitación hasta que se disolvió la amina. Se agregaron a esta solución, los ingredientes de la fase oleosa restante y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 70°C. Los ingredientes de la fase acuosa se pesaron en un vaso de precipitación separado y se calentaron bajo agitación hasta que la amina y los parabenos se disolvieron. Con ambas fases a aproximadamente 70°C, se agregó la fase de agua a la fase de aceite y se mezcló con un propulsor hasta que la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente.

Ejemplo 17

Una mezcla de 5,9415 g de la 93:7 del copolímero adhesivo de isooctil acrilato:acrilamida preparada en el Método Preparativo 2 mencionado anteriormente, 1,5126 g de ácido isosteárico, 2,0075 g de oleato de etilo, 0,3021 g de monolaurato de glicerilo, 0,2936 de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (micronizada) y 23,7 g de 90:10 de acetato de etilo:metanol se colocó en un jarro de vidrio pequeño. El jarro se colocó sobre un batidor horizontal y se batió a temperatura ambiente durante 13 horas. La formulación se enfrió a un grosor de 20 mils sobre un laminador Daubert 164Z 5 mil. El laminado se secó en horno durante 3 minutos a 105°F, durante 2 minutos a 185°F, y durante 2 minutos a 210°F. El recubrimiento adhesivo resultante contenía 59,1 por ciento de copolímero adhesivo de acrilato de isooctilo:acilamida 93:7, 15,0 por ciento de

ácido isosteárico, 20,0 por ciento de oletao de etilo, 3,0 por ciento de monolaurato de glicerilo y 2,9 por ciento de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina. El material se laminó luego con un refuerzo de polietileno de baja densidad 3 mil y se cortó en una matriz en parches de 2,056 cm sup2.

Ejemplos 18-20

Materiales de lámina recubierta con adhesivo sensible a la presión preparados con 1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina no micronizada.

Con el método general del Ejemplo 17, se preparan las formulaciones mostradas a continuación. Se utilizó 1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina que se había triturado con un mortero y una mano de mortero. El adhesivo fue el copolímero de acrilato de isooctilo:acrilamida 93:7 preparado en el **Método Preparativo 1** explicado precedentemente. El solvente fue 90_10 de acetato de etilo:metanol. Todas las formulaciones en la siguiente Tabla 8 se mezclaron a temperatura ambiente.

Tabla 8

	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina	5,0	3,0	3,0
Oleato de etilo	5,1	5,0	8,0
Ácido isosteárico	10,0	10,0	6,0
Ácido oleico	20,0	20,0	13,0
Monolaurato de glicerilo	1,5	1,5	1,5
N,N-dimetildodecilamina	1,0	1,1	3,0
Adhesivo N-óxido	57,4	59,3	65,4

Ejemplo 21 Se prepara una formulación con los mismos componentes en las mismas proporciones que en el Ejemplo 18 con un método diferente. La 1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina se combinó con los ácidos oleico e isosteárico y se batieron a 40°C hasta que se completó la disolución de la 1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina. Los ingredientes restantes se agregaron y batieron a 40°C durante 72 horas. Se prepararon parches de 2,056 cm. sup2 mediante el método general del **Ejemplo 17**.

Ejemplo 22

Se prepara una mezcla de 2,4734 g de 1-isobutil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, 3,3315 g de ácido isosteárico y 6,6763 g de ácido oleico. A 1,8738 g de la mezcla mencionada anteriormente, se agregaron 2,8750 g del copolímero adhesivo de acrilato de isooctilo:acrilamida 93:7 preparado en el Método Preparativo 2 explicado anteriormente, 02548 g de oleato de etilo, 0,0510 g de N,N-dimetildodecilamina-N-óxido, 0,0820 g de monolaurato de glicerilo (de Lauricidin, Inc.) y 14,0457 g de 90:10 de acetato de etilo/metanol. Éstos se batieron durante 30 horas a temperatura ambiente sobre un batidor horizontal. Se prepararon entonces parches transdérmicos generalmente de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 17**.

Ejemplo 23

Formulaciones de crema farmacéutica tópica de Imiquimod

Las cremas se preparan de acuerdo con la presente invención con los ingredientes mostrados en este **Ejemplo 23**.

Los materiales mencionados a continuación en este Ejemplo 23 se combinan de acuerdo con el siguiente procedimiento para preparar formulaciones en crema en la siguiente **Tabla 9** de este Ejemplo 23:

Tabla 9. Formulaciones de imiquimod de menor concentración en la dosis

Excipientes	*% p/p*	*% p/p*	*% p/p*	*% p/p*	*% p/p*	*% p/p*
Formulación	1	2	3	4	5	6
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Glicerina	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0:75
Agua purificada	68,98	66,98	64,98	61,98	60,73	60,73
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00

Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	7	8	9	10	11	12
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Sorbitán						
Monoestearato	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	66,98	60,98	60,98	57,08	58,98	55,78
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0:02	0,02	0,02
Imiquimod	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	13	14	15	16	17	18
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60

de sorbitán						
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	56,48	67,08	59,98	58,98	56,98	61,98
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0:20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	19	20	21	22	23	24
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Monoestearato de sorbitan	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Glicerina	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Agua purificada	68,73	66,73	64,73	61,73	60,48	60,48
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	*% p/p*	% p/p	*% p/p*	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	25	26	27	28	29	30

Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	66,73	60,73	60,73	56,83	58,73	55,53
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02,	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	*% p/p*	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	31	32	33	34	35	36
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	56,23	66,83	59,73	58,73	56,73	61,73
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

Imiquimod	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	37	38	39	40	41	42
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Glicerina	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Agua purificada	68,48	66,48	64,48	61,48	60,23	60,23
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,Q2	0,02	0,02
Imiquimod	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	43	44	45	46	47	48
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60

Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	66,48	60,48	60,48	56,58	58,48	55,28
Alcohol de bencilo	2,00	2;00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20 ,
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	49	50	51	52	53	54
Ácido graso *	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	220
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	55,98	66,58	59,48	58,48	56,48	61,48
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	55	56	57	58	59	60
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10

estearilo						
Petrolato blanco	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Glicerina	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Agua purificada	68,23	66,23	64,23	61,23	59,98	59,98
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	020
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02'	0,02
Imiquimod	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Total'	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	*% p/p*	% p/p	% p/p	% p/p	*% p/p*
Formulación	61	62	63	64	65	66
Ácido graso *	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60,	1,00	0,50	1,00	0,60
Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	66,23	60,23	60,23	56,33	58,23	55,03
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	67	68	69	70	71	72
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20 ,
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	55,73	66,33	59,23	58,23	56,23	61,23
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	73	74	75	76	77	78
Ácido graso*	10,00	12,50	25,00	10,00	15,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,70	4,00	4,00	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,80	2,00	2,00	3,10
Petrolato blanco	5,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,40	3,80	3,00	3,00
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00	1,00
Glicerina	5,00	5,00	2,00	1,00	3,00	3,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,30	0,70	0,75
Agua purificada	65,98	63,48	54,78	70,28	64,28	59,73
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2:00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20

Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	79	80	81	82	83	84
Ácido graso*	10,00	12,50	25,00	10,00	15,00	25,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,70	4,00	4,00	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,80	2,00	200	3,80
Petrolato blanco	5,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,40	3,80	3,00	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00 ,	0,60
Glicerina	5,00	5,00	2:00	1,00	3,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,30	0,70	0,50
Agua purificada	65,98	63,48	54,78	70,28	64,28	54,78
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	200	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	85	86	87	88	89	90
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10,	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40

Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	55,48	66,08	58,98	57,98	55,98	60,98
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	020	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0:02	0,02
Imiquimod	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	91	92	93	94	95	96
Ácido graso*	15,00	12,50	25,00	15,00	10,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,00	2,00	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	2,00	2,40	3,10
Petrolato blanco	6,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,00	3,40	3,80	3,80	3,00
Monoestearato de sorbitán	1,00	1,00	0,60	0,20	1,00	1,00
Glicerina	5,00	5,00	200	3,00	3,00	3,00
Goma de xantán	1,00	0,50	1,00	0,30	0,30	0,75
Agua purificada	60,23	63,23	55,23	66,83	70,23	59,48
Alcohol de bencilo	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20 ,	0,20	0,20	0:20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02 ,	0,02	0,02
Iniiquimod	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	97	98	99	100	101	102
Ácido graso*	15,00	12,50	25,00	15,00	10,00	25,00

Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,00	2,00	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	2,00	2,40	3,80
Petrolato blanco	6,00	5,00	3,00	3,40	2,80	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,00	3,40	3,80	3,80	3,40
Monoestearato de sorbitán	1,00	1,00	0,60	0,20	1,00	0,60
Glicerina	5,00	5,00	2,00	3,00	3,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,50	1,00	0,30	0,30	0,50
Agua purificada	60,23	63,23	55,23	66,83	70,23	54,53
Alcohol de bencilo	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,25 ,	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación·	103	104	105	106	107	108
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán·	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	55,23	65,83	58,73	57,73	55,73	60,73
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Total	100,00	100,00	100,0	100,00	100,00	100,00

			0			

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	.% p/p	% p/p
Forrnulación	109	110	111	112	113	114
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	2,50	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	1,00
Glicerina	2,00	2,00	5,00	200	5,00	3,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Agua purificada	65,98	65,48	63,48	60,48	59,23	59,23
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00,	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	, 0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Forrnulación	115	116	117	118	119	120
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Sorbitan Monostearate	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	65,48	59,48	59,48	55,58	57,48	54,28
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00

Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	121	122	123	124	125	126
Ácido graso*	25.00	15.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Alcohol de cetilo	2.20	2.00	2.20	2.20	2.20	2.20
Alcohol de estearilo	3.10	2.00	3.10	3.10	3.10	3.10
Petrolato blanco	3.00	3.40	5.00	3.00	5.00	3.00
Polysorbato 60 .	3.40	3.80	3.40	3.40	3.40	3.40
Monoestearato de sorbitán	0.60	0.2	0.60	0.60	0.60	0.60
Glicerina	2.00	3.00	2.00	5.00	5.00	2.00
Goma de xantán	1.00	0.30	0.50	0.50	0.50	0.50
Agua purificada	54.98	65.58	58.48	57.48	55.48	60.48
Alcohol de bencilo	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Propilparabeno	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Imiquimod	2.50	2.50 .	2.50	2.50	2.50	2.50
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	127	128	129	130	131	132
Ácido graso*	15,00	18,00	15,00	20,00	12,50	20,00
Alcohol de cetilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	2,00	2,00	2,40	2,40	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,40	2,80	3,40	2,80	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,80	3,00	3,00	3,40	3,00

Monoestearato de sorbitán	1,00	1,00	0,20	0,20	0,60	1,00
Glicerina	3,00	2,00	1,00	3,00	6,00	3,00
Goma de xantán	0,30	0,70	0,70	0,30	0,50	0,75
Agua purificada	65,08	62,48	67,08	61,08	61,48	58,73
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	*% p/p*	*% p/p*	*% p/p*	*% p/p*	*%wlw*	*% p/p*
Formulación	133	134	135	136	137	138
Ácido graso*	15,00	18,00	15,00	20,00	12,50	25,00
Alcohol de cetilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	2,00	2,00	2,40	2,40	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,40	2,80	3,40	2,S0	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,S0	3,00	3,00	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	1,00	1,00	0,20	0,20	0,60	0,60
Glicerina	3,00	2,00	1,00	3,00	6,00	2,00
Goma de xantán	0,30	0,70	0,70	0,30	0,50	0,50
Agua purificada	65,08	62,48	67,08	61,0S	61,48	53,78
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00,	,2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	·0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,00	3,00	3,00	3,00	300	3,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	139	140	141	142	143	144
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10,	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	300	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	54,48	65,08	57,98	56,98	54,98	59,98
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	145	146	147	148	149	150
Ácido graso*	15,00	20,00	15,00	20,00	10,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,00	2,00	4,00	4,00	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	2,00	2,40	2,40	2,40	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,40	2,80	2,50	3,40	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,00	3,00	3,80	3,40	3,00
Monoestearato de sorbitán	1,00	0,20	1,00	1,00	0,60	1,00
Glicerina	3,00	3,00	1,00	3,00	5,00	3,00
Goma de xantán	030	0,30	0,30	0,70	0,50	0,75
Agua purificada	64,83	60,83	65,33	57,23	64,73	58,48
Alcohol de bencilo	200	2,00	2,00	1,00	2,00	200
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20

Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
imiquimod	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	151	152	153	154	155	156
Ácido graso*	15,00	20,00	15,00	20,00	10,00	25,00
Alcohol de cetilo	2,00	2,00	4,00	4,00	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	2,00	2,40	2,40	2,40	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,40	2,80	2,50	3,40	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,00	3,00	3,80	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	1,00	0,20	1,00	1,00	0,60	0,60
Glicerina	3,00	3,00	1,00	3,00	5,00	2,00
Goma de xantán	0,30	0,30	0,30	0,70	0,50	0,50
Agua purificada	64,83	60,83	65,33	57,23	64,73	53,53
Alcohol de bencilo	2,00	2,00,	2,00	1,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	157	158	159	160	161	162
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60

Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	200
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	54,23	64,83	59,98	56,73	54,73	59,73
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25
Total·	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Excipientes	% p/p	% p/p	%wlw	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	163	164	165	166	167	168
Ácido graso*	15,00	10,00	12,50	19,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,40	5,00	5,00	3,00	3,00	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,40	4,00	3,40	3,40	3,00
Monoestearato de sorbitán	0,20	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00
Glicerina	1,00	4:00	5,00	2,00	6,00	3,00
Goma de xantán	0,70	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75
Agua purificada	66,58	65,48	61,38	60,48	56,48	58,23
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	100	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	020
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	169	170	171	172	173	174
Ácido graso*	15:00	10,00	12,50	19,00	20,00	25,00
Alcohol de cetilo	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80

Petrolato blanco	3,40	5,00	5,00	3,00	3,00	3,00
Polisorbato 60	3,00	3,40	4,00	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,20	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	1,00	4,00	5,00	2,00	6,00	2,00
Goma de xantán	0,70	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	66,58	65,48	61,38	60,48	56,48	53,28
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	,2,00	2,00	1,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,50	, 3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p·	% p/p	% p/p
Formulación	175	176	177	178	179	180
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00,	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	53,98	64,58	57,48	56,48	54,48	59,48
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Total	100,00	100,0	100,0	100,00	100,00	100,00

		0	0			

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	181	182	183	184	185	186
Ácido graso*	20,00	20,00	25,00	18,75	20,00	21,25
Alcohol de cetilo	4,00	2,20	2,20	220	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10 ,	3,10
Petrolato blanco	2,80	3,00 ,	3,00	5,00	5,00	3,75
Polisorbato 60	3,00	3,40	3,40	3,00	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Glicerina	1,00	2,00	2,00	5,00	5,00	5,00
Goma de xantán	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	64,53	59,23	54,23	55,48	54,23	54,23
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	187	188	189	190	191	192
Ácido graso*	20,00	20,00	20,00	25,00	18,75	25,00
Alcohol de cetilo .	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00

Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	59,23	53,23	53,23	54,33	55,48	53,03
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	193	194	195	196	197	198
Ácido graso*	25,00	20,00	20,00	20,00	20,00	21,00
Alcohol de cetilo	2,20	4,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,40	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	5,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	1,00	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	5,00
Goma de xantán	1,00	0,70	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	53,73	55,73	57,23	56,23	54,23	53,23
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	199	200	201	202	203	204
Ácido graso*	20,00	25,00	22,50	20,00	20,00	22,50

Alcohol de cetilo	2,20	2,70	2,20	4,00	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,80,	3,10	2,40	3,10	3,10
Petrolato blanco	6,00	3,00	3,00	3,40	5,00	4,00
Polisorbato 60	3,00	3,40	3,40	3,80	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Glicerina	5,00	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	1,00	0,70	0,50	0,50
Agua purificada	52,98	52,78	55,98	55,48	56,98	55,48
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20,'·	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	4,00	4,00	4,00	,4,00	4,00	4,00
Total	100,00	100,00	100,0 0	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	205	206	207	208	209	210
Ácido graso*	20,00	25,00	22,50	20,00	20,00	22,50
Alcohol de cetilo	2,20	2,70	2,20	,4,00	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,80	3,10	2,40	3,10	3,10
Petrolato blanco	6,00	3,00	3,00	3,40	5,00	4,00
Polisorbato 60	3,00	3,40	3,40	3,80	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	1,00	0,60	0,60	1,00	0,60	0,60
Glicerina	5,00	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	1,00	0,70	0,50	0,50
Agua purificada	52,98	52,78	55,98	55,48	56,98	5548
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00

Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	002	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	211	212	213	214	215	216
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	340	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,2	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	5348	64,08	56,98	55,98	53,98	58,98
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	217	218	219	220	221	222
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	20,00	15,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	1,00	3,00	2,00	3,00	6,00	3,00
Polisorbato 60 .	3,40	3,40	3,40	3,40	3,00	3,00

Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	0,60	0,60	1,00	100
Glicerina	2,00	2,00	5,00	2,00	5,00	3,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,75
Agua purificada	65,73	63,73	61,73	58,73	57,48	57,48
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	4,25	4,25 ,	4,25	4,25	4,25	4,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Formulación	223	224	225	226	227	228
Ácido graso*	15,00	15,00	15,00	25,00	18,0	25,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	1,00	0,50	1,00	0,60
Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	63,73	57,73	57,73	53,83	55,73	52,53
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Excipientes	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p

Formulación	229	230	231	232	233	234
Ácido graso*	25,00	15,00	20,00	2000	20,0	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,00	2,20	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	2,00	3,10	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	3,40	5,00	3,00	5,00	3,00
Polisorbato 60	3,40	3,80	3,40	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,20	0,60	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00 ,	3,00	2,00	5,00	5,00	2,00
Goma de xantán	1,00	0,30	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	53,23	63,83	56,73	55,73	53,73	58,73
Alcohol de bencilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Metilparabeno	0,20	0,20	020	0,20	0,20	0,20
Pronilnarabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

*El ácido graso referenciado en esta Tabla 9 puede ser, por ejemplo, ácido linoleico (la), ácido esteárico (sa), ácido palmítico (pa), ácido isosteárico (isa), ácido oleico no refinado (uoa), ácido oleico refinado, como, por ejemplo, ácido oleico súper refinado (roa), o sus mezclas.

El área de trabajo, todos los recipientes y el equipo se limpian inicialmente antes de comenzar la preparación. Se colocan sobre una balanza un contenedor de vidrio de 2 L y un agitador de paleta y se registra el peso. La paleta se retira luego del recipiente. El ácido isosteárico y el alcohol de bencilo se pesan directamente sobre el contenedor de vidrio de 2 L. El imiquimod se pesa luego en el contenedor de vidrio de 2 L y se utiliza una espátula para asegurarse de que el imiquimod se humedezca con la mezcla de ácido isosteárico y alcohol de bencilo. El contenedor de 2 L se calienta luego en un baño de agua hasta aproximadamente 55 $\pm$ 5°C mientras se agita con un mezclador Heidolph (Observación: Se coloca una hoja de aluminio alrededor de la parte superior del recipiente y la paleta para que limitar la evaporación del mezclador). La solución se inspecciona visualmente para confirmar que el imiquimod se haya disuelto completamente antes de mezclar con alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, petrolato blanco, polisorbato 60 y

monoestearato de sorbitán. Posteriormente. El alcohol de cetilo, el alcohol de estearilo, el petrolato blanco, el polisorbato 60 y el monoestearato de sorbitán se pesan directamente en el contenedor de 2 L y se continúa la mezcla a aproximadamente 55 ± 5°C hasta que la fase oleosa se halle completamente en solución. En forma separada, se colocan aproximadamente 2 L de agua en un vaso de precipitación y se calientan hasta 55 ± 5°C mientras se agita con un pistón magnético. Brevemente, se transfieren aproximadamente 500 ml del agua calentada a un vaso de precipitación de 1 L y se colocan en el baño de agua mantenida a aproximadamente 55 ± 5°C. La mitad de la cantidad de glicerina requerida para la formulación final se pesa luego en el vaso de precipitación junto con la cantidad total de metilparabeno y propilparabeno al agua (donde tanto el metil como el propilparabeno se pesan primero en botes de pesaje, se utiliza una pipeta para retirar una porción del agua calentada a fin de lavar los botes de pesaje y asegurar la transferencia total del propil y el metilparabeno a la fase acuosa). La mezcla se agita continuamente hasta aproximadamente 55 ± 5°C (ésta es la fase acuosa). La glicerina restante se agrega luego a un matraz de 28 ml y se agrega la goma de xantán y se mezcla con un mezclador de sobrecarga pequeño (IKA®-Werke Lab Egg) con un accesorio de paleta durante aproximadamente 10 min. La mezcla de glicerina y xantán se agrega lentamente luego en el vórtice de la fase acuosa y se utiliza otra fracción de aproximadamente 20 ml de agua calentada para enjuagar el recipiente en la fase de agua a fin de asegurar la transferencia completa. Posteriormente, se calienta la fase de agua y se mezcla a aproximadamente 55 ± 5°C hasta que la mezcla de goma de xantán se encuentra dispersada en forma completa y pareja en la fase acuosa. Las temperaturas de la fase de agua y la fase de aceite se mantienen ambas a aproximadamente 55 ± 5°C. La fase acuosa se transfiere luego a la fase de aceite y se aumenta la velocidad del mezclador Heidolph durante la adición. La mezcla se homogeniza luego a alta velocidad durante aproximadamente 3 min y se transfiere inmediatamente de regreso a la mezcla del Heidolph. Sin embargo, el contenido de la muestra homogenizada, aproximadamente 2 L, se mezcla a aproximadamente la temperatura ambiente y se deja enfriar hasta aproximadamente 35°C. El contenedor, el contenido y la paleta del mezclador de sobrecarga se vuelven a pesar y el peso de la paleta y del vaso de precipitación de 2 L, de acuerdo con lo determinado anteriormente, se restan a los efectos de determinar el peso total de la formulación restante. El peso total (aproximadamente 1 Kg) de la crema se conforma para pesar con el agua

calentada (Observación: el agua evaporada durante el calentamiento, que necesita ser corregida en este punto). La mezcla se transfiere luego nuevamente al mezclador Heidolph a aproximadamente la temperatura ambiente y se mezcla hasta que la temperatura de la formulación sea inferior a aproximadamente 28°C. La tapa del contenedor se coloca luego sobre el recipiente y se almacena a temperatura ambiente.

Se cree que las formulaciones de menor concentración en la dosis de este ejemplo 23 son estables y concuerdan con las especificaciones para la crema de imiquimod 5% Aldara ® disponible en el comercio. Con mayor preferencia, se cree que las formulaciones de dosis bajas de este Ejemplo 23, especialmente aquellas formulaciones de menor concentración en la dosis donde el vehículo comprende un ácido isosteárico como ácido graso, poseen lo siguiente:

(1) Estabilidad. Las formulaciones de imiquimod de la presente invención, cuando se miden en HPLC a 25°C/60% HR, 30°C/65% de HR y 40°C/75% de HR durante uno, dos, tres y seis meses, demuestran una estabilidad concordante con la crema imiquimod 5% Aldara®.

(2) Productos de degradación. No se detecta ningún producto de degradación en las formulaciones de la presente invención, a sus temperaturas de almacenamiento recomendadas actuales de aproximadamente 4-25°C. Además, no existen productos de degradación detectados a ninguna de las temperaturas o puntos de tiempo mencionados en el ítem "Estabilidad" precedente, cuando se analizan a aproximadamente 318 nm.

(3) Homogeneidad. La cantidad de imiquimod que se recupera de las formulaciones a cualquiera de las temperaturas mencionadas anteriormente y los puntos de tiempo se encuentra entre aproximadamente 90 a aproximadamente 110% p/p, con lo cual demuestra una buena homogeneidad.

(4) Contenido de alcohol de bencilo. Las formulaciones de la presente invención se encuentran también dentro de las especificaciones para la crema de imiquimod al 5% Aldara®, es decir, entre 1,0% p/p y 2,1% p/p, a cualquiera de las temperaturas mencionadas anteriormente y los puntos de tiempo en cuanto al contenido de alcohol de bencilo.

(5) Estabilidad microscópica. No existe ningún cambio en el tamaño de partícula y no se detecta ningún cristal en las formulaciones de la presente invención cuando se almacenan a 25°C/60% de HR y se analizan durante un período de seis meses;

(6) Estabilidad macroscópica. No existen cambios físicos obvios en las formulaciones de la presente invención cuando se almacenan a 25°C/60% de HR y se analizan durante un período de seis meses.

(7) Viscosidad. Las formulaciones de la presente invención se encuentran dentro del rango de las especificaciones para la crema de imiquimod al 5% Aldara®, es decir entre 2000 cPs y 35.000 cPs, cuando se almacenan a 25°C/60 de HR y se analizan durante un período de seis meses; estabilidad de pH. Las formulaciones de la presente invención se hallan en el rango de las especificaciones para la crema de imiquimod al 5% Aldara®, es decir entre un pH 4,0 y un pH 5,5 cuando se almacenan a 25°C/60% de HR, y se analizan durante un período de seis meses;

(8) Prueba de eficacia conservante ("PET", por sus iniciales en inglés). Las formulaciones de la presente invención muestran reducciones suficientes en los conteos de unidades de formación de colonias para cada uno de los organismos con los cuales se inoculan las formulaciones, es decir, S. aureus, E. coli, Ps. Aeruginosa, C. albicans, y A. niger, a 2-8°C y 40°C durante un período de prueba de 28 días y cumplen con los requisitos especificados tanto en la USP como en la EP.

(9) Liberación *in vitro* de imiquimod. La crema de imiquimod al 5% Aldara® libera cantidades mayores estadísticamente significativas de imiquimod ($p<0,05$) durante un período de tiempo de 3 horas en comparación con las formulaciones de menor concentración en la dosis de la presente invención a través de una membrana sintética, por ejemplo, una película de polietileno microporosa 3 M Nro. 9711 CoTran™. No existe ninguna diferencia estadística ($p<0,05$) en la cantidad acumulativa de imiquimod que es liberada de cualquiera de las formulaciones de imiquimod de 3,75% p/p. No existe ninguna diferencia estadística ($p<0,05$) en la cantidad acumulativa de imiquimod que es liberada de cualquiera de las formulaciones de imiquimod de 2,5% p/p. La crema de imiquimod al 5% Aldara® también libera estadísticamente de manera significativa ($p<0,05$) imiquimod a una mayor velocidad durante un período de 3 horas en comparación con las formulaciones de menor concentración en la dosis de la presente invención a través de una membrana sintética, por ejemplo, una película de polietileno microporosa 3M Nro. 9711 CoTran™. No existe ninguna diferencia estadística ($p<0,05$) en las velocidades de liberación de imiquimod para cualquiera de las formulaciones de imiquimod de 3,75% p/p. No existe ninguna diferencia

estadística ($p<0,05$) en las velocidades de liberación de imiquimod para cualquiera de las formulaciones de imiquimod de 2,5% p/p. Por ende, cuando mayor es la cantidad de imiquimod en una formulación, más rápida es la liberación y mayor es la cantidad total de imiquimod liberada de dicha formulación de tal manera que la cantidad y la velocidad de liberación de imiquimod dependen de la concentración y las velocidades y cantidades de liberación de imiquimod de las formulaciones de la presente invención son lineales y de dosis proporcionadas respecto de la crema de imiquimod al 5% Aldara®.

(10) Permeación de la piel in vitro del imiquimod (Estudio de las células de Franz). Con respecto a los análisis estadísticos, no existen diferencias estadísticas entre las formulaciones de resistencia de dosis menores de la presente invención y la crema de imiquimod al 5% Aldara® en cuanto a la cantidad de imiquimod recuperada del fluido receptor, epidermis y dermis combinadas. No obstante, existe una dierencia proporcional a la dosis estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre la cantidad de imiquimod recuperada de cada una de las matrices con respecto a la concentración de imiquimod en las formulaciones de resistencia de dosis menores de la presente invención y la crema de imiquimod al 5% Aldara® tanto para la capa córnea y no absorbida. Por lo tanto, existe una liberación lineal de la dosis entre la cantidad de imiquimod que es aplicada y recuperada en cada una de las matrices; es decir, el fluido receptor, la dosis no absorbida, la capa córnea, la epidermis y la dermis.

El análisis estadístico ANOVA a un nivel de confianza del 95% se utiliza para analizar los datos de estabilidad generados, con inclusión de los datos generados para los experimentos de permeación de la piel y la membrana.

Se cree también que las formulaciones de la presente invención, con inclusión de las formulaciones identificadas en este Ejemplo 23, poseen valores de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) entre aproximadmente 12 y 15 y, con mayor preferencia, entre aproximadamente 12,4 y aproximadamente 13,4.

I. Caracterización y prueba física

Se realiza lo siguiente para la caracterización física de lsa formulaciones de imiquimod de resistencia de dosis menores, por ejemplo, las formulaciones identificadas en la Tabla 12 y en la Tabla 18, y para probar las formulaciones de imiquimod de resistencia de dosis menores, por ejemplo, las formulaciones de imiquimod identificadas en las Tablas 13-17.

(A) Método analítico - Ensayo de HPLC

Se proporciona un resumen de un método de HPLC en la Tabla 10.

Tabla 10. Resumen de la metodología de HPLC

Sistema HPLC	HPLC 9. Waters 265 (Alliance Separations module), Water 996 (Detector de disposiciones de fotodiodos), CPU (Compaq), Software-Microsoft Windows NT Versión 4.00.1381 y software de análisis -Millenium32 Versión 4.00.00.00
Columna	Supelcosil LC-B-DB (5mm, 15 x 0,46 cm)
Columna Guard	Supelguard LC-8-DB 2cm
Detección	UV a 258 nm
Temperatura de la muestra	25°C
Templeratura de la columna	25°C
Velocidad de flujo	2 ml/min
Fase móvil	72:28 acuosa:ACN (solución de TEA al 1%, sulfato de octilsodio al 0,2%, ajustado a un pH 2,0 con H3P04
Volumen de inyección	20 µl
Tiempo de corrida	12 min
Lavado de la aguja	10:90 0,1N HCl:agua

(B) Preparación de reactivos HPLC

(1) Fase móvil:

Se pesan aproximadamente 2,0 g de sulfato de octilsodio (OSS) en un vaso de precipitación grande y se mezclan con aproximadamente 990 ml de agua ultrapura Milli-Q y aproximadamente 10,0 ml de trietilamina (TEA). La mezcla se somete a sonicación y se agita durante aproximadamente 5 min para disolver los sólidos. Se coloca luego un medidor de pH en la mezcla y se ajusta el pH de la solución de OSS/TEA hasta aproximadamente 2,0 con H_3PO_4 concentrado, agitando continuamente durante el procedimiento de ajuste. La mezcla completa se filtra

entonces a través de un filtro de 0,2 µm. El filtrado se mezcla con acetonitrilo (grado de HPLC) en la relación de aproximadamente 72:28 de acuoso:acetonitrilo en volumen.

(2) Diluyente de muestra

Se mezclan juntos aproximadamente 250 ml de acetonitrilo (grado de HPLC), aproximadamente 740 ml de agua purificada y aproximadamente 10 ml de HCl concentrado en un frasco volumétrico de 1 L.

(3) Fluido receptor

Se diluyen aproximadamente 100 ml de una solución de HCl 1N estandarizado disponible en el comercio hasta aproximadamente 100 ml con agua ultrapura Milli-Q.

(4) Estándares

Se preparan los estándares del modo descripto en el ítem "Diluyente de muestra" y "Fluido receptor", para la prueba de estabilidad y el receptor para las pruebas de liberación de la membrana. Inicialmente, se prepara una solución madre de imiquimod disolviendo aproximadamente 25 mg de imiquimod en aproximadamente 50 ml de solvente (ya sea el diluyente de muestra o el fluido receptor) para proporcionar una concentración de aproximadamente 500 µg/ml en el Diluyente de muestra o Fluido receptor.

Se prepara un rango de calibración de acuerdo con la Tabla 11 para cada corrida de HPLC.

Tabla 11. Preparación de los estándares de calibración

Volumen de la solución madre (mi)	Volumen del diluyente	Concentración final del ítem de la prueba *(IJg/m1)*
10	O	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) Estándar de combinación

Se prepara también la siguiente solución estándar de combinación; mediante lo cual, se pesan aproximadamente 500 mg de metilparabeno y aproximadamente 50 mg de propilparabeno en un frasco volumétrico único de 250 ml y se diluyen hasta un volumen con el diluyente de muestra mencionado anteriormente, a fin de formar la solución de parabenos. Además, se pesan también aproximadamente 500 mg de imiquimod y aproximadamente 200 mg de alcohol de bencilo en un frasco volumétrico único de 100 ml y aproximadamente 10 ml de la solución de parabenos se transfieren al volumétrico de imiquimod/alcohol de bencilo que está compuesto hasta completar el volumen con diluyente y se someten a sonicación para su completa disolución.

(6) Estándares de impureza

Se preparan los estándares de impureza en forma separada a una concentración de aproximadamente 50 p.g/ml en el Diluyente de muestra y se analizan en cada corrida de HPLC. Los estándares de impureza que se incluyen en cada corrida de HPLC son los siguientes:

- N-propil imiquimod
- N-metil imiquimod
- 4-hidroxi imiquimod
- 4-cloro imiquimod

Tabla 12

	Formulaciones de imiquimod 2,5%						Formulaciones de imiquimod 3,75%					
	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	181	245
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Excipientes												
Ácido isosteárico	15	10	15	10	15	15	15	20	15	20	15	20
Alcohol de cetilo	2	4	4	2	2	4	2	2	2	2	4	4
Alcohol de [illegible]earilo	2	2	2	2,4	2,4	2,4	2	2	2,4	2,4	2,4	2,4
Petrolato blanco	3,4	3,4	2,8	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	2,8	3,4
Polisorbato 60	3,8	3,8	3	3,8	3	3,8	3	3,8	3	3	3	3,8
Monoestearato de sorbitán	0,2	1	1	1	1	0,2	1	1	0,2	0,2	1	1
Glicerina	3	1	3	3	1	1	3	1	1	3	1	3
Goma de xantán	0,3	0,3	0,7	0,3	0,7	0,3	0,3	0,7	0,7	0,3	0,3	0,7
Agua purificada	65,58	69,78	63,78	69,98	66,78	65,78	64,33	60,73	66,33	60,33	64,53	55,73
[illegible]cohol de bencilo	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Cantidad total (g)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Valores de 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

En la **Tabla 13**, se preparan quince formulaciones de imiquimod de 2,5% p/p en lotes de 100 g. Cada una de las quince formulaciones se evalúan para determinar la apariencia macroscópica y microscópica, de acuerdo con lo expuesto de aquí en adelante.

Tabla 13

Formulaciones de imiquimod																
Excipientes																
Ácido isoesteárico																
Alcohol de cetilo	15.00	15.00	15.00	10.00	15.00	15.00	10.00	15.00	15.00	15.00	10.00	15.0	15.0	15.00	15.00	
Alcohol de estearilo	2.20	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	2.90	
Petrolato blanco	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	5.10	
Polisorbato 60	15.50	8.00	6.00	8.50	6.00	6.00	8.00	5.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	5.00	5.00	
Monoestearato de sorbitán	3.40	3.40	3.40	5.40	3.00	4.25	5.00	3.40	3.00	3.00	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	
Glicerina	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.75	1.00	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	
Goma de xantán	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	5.00	5.00	2.00	0.00	5.00	5.00	5.00	5.00	4.00	2.00	
Agua purificada	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.75	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	
Alcohol de bencilo	55.98	55.48	55.48	61.98	55.48	54.98	51.08	54.48	55.48	55.48	55.98	55.98	55.48	54.98	54.98	
Metilparabeno	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	
Propilparabeno	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.40	0.40	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	
	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
Imiquimod	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	
Cantidad total (g)	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	
Valores de HLB	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	

Tabla 14

Formulaciones de imiquimod 2,5% Excipientes	% p/p 10	% p/p 15	% p/p 17	% p/p 50	% p/p 64	% p/p 120	% p/p prueba	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Acido isoesteárico												
Alcohol de cetilo	15.00	15.00	15.00	15.00	12.5	65.00	75.00	15	10.00	10.00	10.00	10.00
Alcohol de estearilo	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2	2.00	2.00	2.00	2.00
petrolato blanco	3.10	3.10	3.10	3.10	3.10	3.00	3.10	3	3.10	3.10	3.10	3.10
Polisorbato 60	3.00	6.00	8.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.4	6.00	3.00	6.00	3.00
Monoestearato de sorbitán	3.40	3.40	3.00	3.40	3.00	3.40	3.40	3.6	3.40	3.40	3.40	3.40
Glicerina	0.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00
Goma de xantán	2.00	5.00	5.00	2.00	5.00	2.00	2.00	3	2.00	5.00	5.00	2.00
Agua purificada	0.50	0.50	0.00	0.50	0.50	0.00	1.00	0.5	0.50	0.00	0.00	0.50
Alcohol de bencilo	65.48	60.48	62.48	65.48	64.98	54.98	64.98	66.58	68.48	67.98	65.48	66.48
Metilparabenb	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2	2.00	2.00	2.00	2.00
Propilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.00	0.2	0.20	0.20	0.20	0.20
	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Imiquimod	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Valores de pH	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	13.4	13.4	12.4	13.4	12.4	13.4	13.4	14.4	13.4	13.4	13.4	13.4

Tabla 15

Formulaciones de	182	188	189	183	184	255	193	245	195	256	197
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	%

imiquimod 3,75%											p/p
Excipientes											
Ácido isoesteárico	20,00	20,00	20,00	25,00	18,75	25,00	25,00	20	20,00	20,00	20,00
Alcohol de cetilo	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,70	2,20	4	2,20	2,20	2,20
Alcohol de estearilo	3,10	3,10	3,10	3,10	3,10	3,80	3,10	2,4	3,10	3,10	3,10
Petrolato blanco	3,00	6,00	6,00	3,00	5,00	3,00	3,00	3,4	5,00	3,00	5,00
Polisorbato 60	3,40	3,40	3,00	3,40	3,00	3,40	3,40	3,8	3,40	3,40	3,40
Monoestearato de sorbitán	0,60	0,60	1,00	0,60	1,00	0,60	0,60	1	0,60	0,60	0,60
Glicerina	2,00	5,00	5,00	2,00	5,00	2,00	2,00	3	2,00	5,00	5,00
Goma de xantán	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	1,00	1,00	0,7	0,50	0,50	0,50
Agua purificada	59,23	53,23	53,23	54,23	55,48	53,73	53,73	55,73	52,23	58,23	54,23
3M	2,00	2,00	2,00 257	2,00	2,00	2,00	2,00 Placebos	2	2,00	2,00	2,00
Formulaciones	Aldara® (5% a granel)		(1%)	Pbo1		Pbo2	Pbo3		Pbo4		
	% p/p		% p/p	% p/p		% p/p	% p/p		% p/p		
Excipientes											
Ácido isosteárico	25,00		25,00	20,00		20,00	20,00		20,00		
Alcohol de cetilo	2,20		2,40	2,20		2:20	2,20		2,20		
Alcohol de estearilo	3,10		3,40	3,10		3,10	3,10		3,10		
Petrolato	3,00		3,00	5,00		3,00	5,00		3,00		

blanco Polisorbato 60 Monoestearato de sorbitán Glicerina Goma de xantán Agua purificada Alcohol de bencilo Metilparabeno Propilparaben Imiquimod Total Valores de HLP Alcohol de bencilo											
Metilparaben o	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,2	0,20	0,20	0,20
Propilparabe no	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Valores de HLB	13,4	13,4	12,4	13,4	12,4	13,4	13,4	12,8	13,4	13,4	13,4

En la **Tabla 16**, se muestran las composiciones para las formulaciones de crema de imiquimod al 5% Aldara® y crema de imiquimod al 1%. También, se muestran

en la **Tabla 16** cuatro formulaciones de placebo Pbol, Pbo2,Pbo3 y la formulación Pbo4.

Tabla 16

(C) Uniformidad/Homogeneidad

Siguiendo un proceso de fabricación de lotes de 1 kg de acuerdo con lo descripto en este Ejemplo 23, se retiran 3 muestras por 150 mg (parte superior, media e inferior) de cada lote a granel de 1 kg con una pipeta de desplazamiento positivo y se extraen y analizan de acuerdo con lo descripto en la sección titulada "Contenido de imiquimod" descripta a continuación.

(D) Preparación de las muestras de estabilidad

Cada uno de los lotes de 1 kg se subfraccionan individualmente en 21 jarros de polvo de vidrio de 60 ml, donde:

- 5 x 50 g (25°C/60%HR t= 0 h, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses)
- 5 x 50 g (30°/65% de HR - t = 0 h, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses)
- 5 x 50 g (40°C/75% de HR - t = 0 h, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses)
- 1 x 60 g (muestra de PET, colocada a 2-8°C)
- 1 x 20 g (colocada a 2-8°C)
- 1 x 20 g (colocada a -20°C)
- La formulación restante se divide en 3 fracciones adicionales y cada una de ellas se coloca a 25°C/60% de HR, 30°/65% de HR y 40°C/75% de HR.

Todos los lotes se caracterizan en base a los protocolos que se muestran en la sección titulada Protocolo para la evaluación de las formulaciones. Una vez retirada cada fracción de las condiciones de estabilidad relevantes en cada punto de tiempo, la fracción restante de cada muestra se coloca en una heladera a 2-8°C para una referencia futura, si se requiriese.

Luego del punto de tiempo de estabilidad de 1 mes, se monitorea el contenido de alcohol de bencilo de las formulaciones. para todos los puntos de tiempo posteriores, las formulaciones de placebo se analizan por HPLC. Por lo tanto, no existen mediciones t = 0 para el contenido de alcohol de bencilo para las formulaciones de placebo Pbo1, Pbo2 y Pbo3.

(E) Protocolo para la evaluación de las formulaciones

Los protocolos que se utilizan para la evaluación de las formulaciones son las siguientes:

(1) Apariencia macroscópica

La apariencia macroscópica se determina mediante examinación visual de las características físicas que incluyen la apariencia y textura de cada crema. La apariencia macroscópica se realiza en cada punto de tiempo (t= 0, 1, 2, 3 y 6 meses) para las muestras de estabilidad de 25°C, de la siguiente manera:

- Con una espátula mediana Granton®, se retira una pequeña fracción de la muestra (aproximadamente 1 a 2 g) de su recipiente y se coloca sobre la superficie de una espátula grande Granton®.
- La espátula mediana Granton® se utiliza luego para suavizar la crema sobre la superficie de la paleta grande Granton®, mediante un movimiento de la espátula hacia atrás y adelante hasta que se obtiene una capa de crema visualmente uniforme sobre la paleta grande Granton®.
- Se registran las observaciones visuales de la crema, que se basan en la presencia de grumos, graduales o facilidad de esparcimiento sobre la superficie de la espátula.

(2) Apariencia microscópica

Las formulaciones se visualizan bajo un miscroscopio liviano (Leica DME FD 198536 Light Microscope) a fin de determinar el tamaño de partícula, la uniformidad y la ausencia de macropartículas. En cada punto de tiempo, se toman imágenes digitales de cada formulación (t = 0, 1, 2, 3 y 6 meses) para las muestras de estabilidad de 25°C, de la siguiente manera:

- El microscopio se configura de manera que la cámara (cámara digital Nikkon Cool Pix 4500) se fije a la lente interna del microscopio y se coloca la 40x lente objetivo en su lugar para visualizar la muestra. Configuraciones de la cámara: Tamaño de imagen: 1280 x 960 píxeles, calidad de imagen: buena.
- Se coloca una gota pequeña de la formulación que se desea ver sobre un portaobjeto de microscopio (portaobjetos de microscopio marca Fisher, Cat. nro. 7101) con una microespátula. El portaobjeto de microscopio se cubre luego con un vidrio de recubrimiento (vidrio de recubrimiento marca Fisher, ancho: 22-32 mm, grosor: 0,13-0,17 mm).
- El portaobjeto de microscopio con la formulación se coloca luego bajo el 40x objetivo. Con el botón de ajuste fino del microscopio liviano, se lleva el portaobjeto a un foco más agudo para obtener una vista clara.
- Una vez que se obtiene una vista distintiva clara, se toman fotos (ampliación x400).

• Los tamaños de partícula de las formulaciones preparadas se determinan con una gratícula (Olympus, micromedidor de objetivo, 0,01 mm). La uniformidad total y el tamaño de partícula se miden con la escala sobre la gratícula calibrada que se muestra en la FIG. 55. Se eligen cinco ubicaciones al azar sobrecada portaobjeto para cada formulación a los efectos de estimar la uniformidad y el tamaño de partícula.

(3) Contenido de imiquimod

El contenido de imiquimod de las formulaciones se mide en cada punto de tiempo (t = 0, 1, 2, 3 y 6 meses) para las muestras de estabilidad de 25°C y 40°C. Las muestras de estabilidad de 30°C se retiran de la cabina de estabilidad en cada punto de tiempo y se colocan a aproximadamente 2-8°C para una referencia futura, de la siguiente manera:

• Aproximadamente 150 mg de la formulación se retiran de cada muestra y se transfieren a un frasco volumétrico de 50 ml.

• Aproximadamente 30-40 ml de diluyente (alrededor de 250 m de acetonitrilo (grado de HPLC), aproximadamente 740 ml de agua purificada y aproximadamente 10 ml de HCl concentrado se mezclan juntos en un frasco volumétrico de 1 L) se agrega luego al frasco volumétrico que contiene la fracción de la formulación.

• La muestra se mezcla en vórtice durante aproximadamente 1 min o hasta que la formulación se haya dispersado completamente en forma visible en el diluyente.

• La muestra se somete luego a sonicación durante aproximadamente 5 minutos y luego se deja enfriar hasta la temperatura ambiente.

• La muestra se rellena luego hasta alcanzar un volumen con el diluyente y se mezcla invirtiendo el frasco volumétrico.

• A este paso le sigue una filtración a través de un filtro de 0,45 mm directamente en un frasco de HPLC de 2 ml y se pliega la tapa.

• La muestra se analiza entonces sobre la HPLC con el método descripto en la Sección titulada "Método analítico - Ensayo de HPLC" descripto anteriormente, con las soluciones estándar como las descriptas precedentemente en las secciones tituladas "Estándares, Estándares de combinación y Estándar de impureza. Este método también permite la detección y medición de alcohol de bencilo.

(4) Sustancias relacionadas/Productos de degradación

Siguiendo la extracción y el análisis, de acuerdo con lo descripto anteriormente en "Contenido de imiquimod", se comparan los cromatogramas de cada formulación con aquellos generados para los estándares de impureza, de acuerdo con lo descripto anteriormente en "Estándares de impureza", a los efectos de identificar si existe algún pico de degradación. Dado que los conservantes poseen tiempos de retención similares a los de los productos de degradación, se visualizan los cromatogramas a una absorbancia de longitud de onda de 318 nm, donde los conservantes no se absorben para confirmar la ausencia de productos de degradación.

(5) Mediciones del pH

El pH de las formulaciones se miden en cada punto de tiempo (t = 0, 1, 2, 3 y 6 meses). El protocolo de medición del pH es el siguiente:

- Se aplica una muestra pequeña de la formulación sobre la superficie de una tira de papel de pH (papel de pH marca Fisher:L FB33045, Rango de pH 0,5-5,5) y se esparce de manera uniforme sobre la superficie con una espátula.
- El papel de pH con la formulación sobre el mismo se deja entonces durante 10 minutos para asegurarse de que el papel no absorba la crema (lo cual se confirma por un cambio de color).
- El pH de la formulación se determina luego al comparar el color sobre la tira de papel de pH con un rango de colores (cuadro de colores) provisto con el papel de pH marca Fisher.

(6) Viscosidad de la curva de flujo (Mediciones de la reología con Bohlin CVO)

La reología de las formulaciones se miden en cada punto de tiempo (t = 0, 1, 2, 3 y 6 meses) para las muestras de estabilidad de 25°C.

(7) Metodología de oscilación de la reología (Bohlin CVO)

Los valores de cruce y G^1 de las muestars de estabilidad ICH se miden para todas las muestras t=0. Véanse, por ejemplo, **las Tablas 18 y 26**. El punto de "cruce" es una indicación de la estructura elástica de la formulación y un punto de cruce alto indica que se requiere mayor concentración para romper la formulación, con lo cual se proporciona una indicación para una estabilidad más prolongada de las formulaciones de crema. El valor G^1 es una medición de la parte elástica de la formulación, por lo cual un valor G^1 alto indica una formulación más rígida que se "recupera" con mayor facilidad a partir de un esfuerzo de corte aplicado.

(8) Mediciones de la viscosidad (Brookfield)

La viscosidad de las formulaciones se mide en cada punto de tiempo (t= 0, 1, 2, 3, y 6 meses) para las muestras de estabilidad de 25°C.

(9) Protocolo de prueba de la eficacia conservante

La prueba de la eficacia conservante se realiza en las formulaciones 110, 126, Pbo4 y 182 que se almacenan a aproximadamente 2-8°C y aproximadamente 40°C durante aproximadamente 3 meses. La prueba de la eficacia conservante se realiza de acuerdo con el procedimiento descripto en línea con la metodología descripta en la USP 2007 y EP 2007. Los puntos de tiempo, en los cuales se someten a prueba las muestras inoculadas son: 0h, 24 h, 48 h, 7 días, 14 días, 21 días y 28 días.

La validación del método se realiza con el uso de cultivos de *Staphylococcus aureus* a los efectos de confirmar el efecto neutralizante del caldo de D/E. Para ello, se utilizan 110 y 182 a fin de confirmar la neutralización de los conservantes.

II. Estudios de liberación del ítem de prueba a través de membranas sintéticas

(A) Cribaje in vitro de los perfiles de liberación a través de membranas sintéticas

La liberación de imiquimido de 13 formulaciones (n=4 para cada una) se comparan mediante una metodología basada en los principios de las pautas SUPAC-SS de la FDA. Las formulaciones que se someten a prueba incluyen: muestra a granel de 1 kg de crema imiquimod al 5% Aldara® de 3M, sachet de crema de imiquimod al 5% Aldara® (producto comercial), lote de 1 kg de crema de imiquimod al 5% Aldara® de Graceway, y formulaciones 257 (1%), 123, 250, 125, 110, 182, 195, 256, 197 y 183. El protocolo par ala investigación es el siguiente:

Una membrana sintética (película de polietileno microporosa 3M Nro. 9711 CoTran™) se monta en una celda Franz pequeña (referirse a la FIG 56) con un fluido receptor (HCl 0,1 N) para asegurar las condiciones de penetración (se equilibra durante un mínimo de 30 minutos antes de la dosificación). Una dosis infinita de formulación (se colocan 230 a 250 µl con una pipeta de desplazamiento positivo) se aplica a la membrana (con la punta de la pipeta para esparcir suavemente sobre la superficie) y la difusión de imiquimod que se mide con el transcurso del tiempo (n=4 por formulación). Brevemente, se retiran 200 µl del fluido receptor con una jeringa Hamilton de 250 µl en cada punto de tiempo (0, 15, 30, 60, 120 y 240 min) y se analizan sobre la HPLC con el método como el descripto en "Método analítico- Ensayo de HPLC". La muestra del fluido receptor

se retira en cada punto de tiempo y se reemplaza con un nuevo fluido receptor preentibiado (32°C).

III. Estudio de permeación de la piel in vitro

(A) Métodos analíticos

(1) Datos del método de centelleo líquido

Se agregan las muestras a un matraz de centelleo y se agregan aproximadamente 4 ml de cóctel de centelleo (Hionic-fluor). El matraz se tapa y se bate con un mezclador de vórtice hasta que la muestra se mezcla con el cóctel de centelleo. Los matraces de centelleo se cargan luego en rejillas antes del análisis en el contador de centelleo, con las configuraciones indicadas a continuación.

- Modelo del contador de centelleo: Beckman LS 5000 CE
- Configuración de isótopo: C_{14}
- Tiempo de conteo 5 min
- Modo de cálculo SL DPM
- Contar muestras 1 vez
- Réplicas: 1
- Templar el monitor: Sí

(B) Pureza radioactiva de imiquimod ^{14}C

1. Preparación de la reserva

El material radioetiquetado es el siguiente:

Reserva de imiquimod ($^{c}14$): La actividad específica de aproximadamente 57 mCi/mmol con una pureza radioquímica de aproximadamente 99,2% se provee como polvo en un matraz de dosis múltiples de borosilicato con una tapa a rosca adicional.

Se preparan las soluciones de reserva de trabajo mediante la adición de 1 ml de ácido isosteárico al polvo de imiquimod con una aguja y una jeringa insertada a través del septum del matraz. La tapa a rosca se reemplaza luego en forma segura y se bate el matraz sobre un mezclador de vórtice hasta que se disuelve la totalidad del imiquimod en el ácido isosteárico. Se confirma también la homogeneidad. Ello da como resultado una solución de reserva o madre que contiene aproximadamente 1000 Ci/ml.

(C) Preparación de las formulaciones

El método para la preparación de aproximadamente un lote radioactivo de 100 g se detalla a continuación:

• El contenedor de vidrio y el accesorio de paleta del mezclador se colocan sobre una balanza y se registra el peso antes de retirar el contenedor y la paleta.

• La cantidad de imiquimod requerida para la formulación se agrega por peso y el ácido isosteárico y el alcohol de bencilo restantes se agregan al contenedor.

• Se calienta toda la mezcla en un baño de agua a aproximadamente 55 ± 5°C mientras se agita con un mezclador de sobrecarga pequeño (IKA®-Werke Lab Egg) y el accesorio de paleta.

• Se agregan alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, petrolato blanco, polisorbato 60 y monoestearato de sorbitán en el vaso de precipitación y se mezclan a aproximadamente 55 ± 5°C hasta que la fase oleosa se encuentre completamente en solución.

• En forma separada, se calientan aproximadamente 200 ml de agua en un vaso de precipitación hasta aproximadamente 55 ± 5°C mientras se agita con un pistón magnético.

• Se transfieren aproximadamente 50 ml de agua calentada a un vaso de precipitación y éste se coloca en un baño de agua mantenida a aproximadamente 55 ± 5°C y se agregan al agua la mitad de glicerina, hidroxiparabenos de metilo e hidroxiparabenos de propilo (donde tanto los metil como propilparabenos se pesan primero en botes de pesaje) y se agita a aproximadamente 55 ± 5°C (ésta es la fase acuosa).

• La glicerina restante se agrega a un matraz de 28 ml con la goma de xantán y se mezcla con un mezclador de sobrecarga pequeño (IKA®-Werke Lab Egg) con un accesorio de paleta durante aproximadamente 10 min.

• La mezcla de glicerina y xantán se agrega luego en el vórtice de la fase acuosa, con aproximadamente una fracción de 5 ml de agua calentada para enjuagar el recipiente en la fase de agua.

• La mezcla de la fase de agua se continúa durante por lo menos aproximadamente 5 min.

• La fase acuosa se transfiere en la fase de aceite, aumentando la velocidad de agitación durante la adición.

• La mezcla se agita a alta velocidad manteniendo la temperatura a aproximadamente 55 ± 5°C durante 30 min.

• El recipiente se retira del mezclador y se homogeniza con la cabeza de 1 cm durante aproximadamente 3 min.

• La mezcla se continúa mientras se enfría hasta aproximadamente 35°C y el peso total de la crema se completa con agua calentada para el pesaje. La mezcla se transfiere al agitador de sobrecarga y se continúa el enfriamiento y la agitación hasta alcanzar aproximadamente 25°C.

• Las formulaciones se fracciones luego en matraces roscados en la parte superior y se sellan con Parafilm® colocado alrededor de la tapa a rosca.

• Se pesan aproximadamente 9,862 g de la formulación en un matraz y se colocan en un baño de agua a aproximadamente 5°C. Luego, se agregan aproximadamente 138 g de solución madre de trabajo radioetiquetada a la formulación y ésta última se mezcla completamente con una espátula mientras se enfría.

(D) Control de la homogeneidad

Luego de la preparación de las formulaciones, se realiza la siguiente prueba:

Para cada una de las formulaciones, tres fracciones (superior, media e inferior del lote) de aproximadamente 5 mg se pesan en forma exacta directamente en un matraz de centelleo, donde se agregan aproximadamente 4 ml de cóctel de centelleo. Todas las muestras se cuantifican luego directamente sobre el Contador de Centelleo Líquido ("LSC" por sus iniciales en inglés) para confirmar la homogeneidad dentro de $\pm$ 10%.

(E) Estudio de la célula de Franz

El método comprende el uso de piel humana de grosor completo que se monta en una célula de Franz con aproximadamente ácido clorhídrico 0,01 N como fluido receptor para asegurar las condiciones de penetración. Se aplica una dosis de formulación equivalente a aproximadamente 10 mg/cm^2 a la membrana y se mide la difusión de imiquimod con el transcurso del tiempo. Se utiliza piel humana de una cirugía de reducción cosmética. Se retira la grasa subcutánea en forma mecánica antes de la preparación del corte de piel para el estudio. Las formulaciones (6µ) se aplican a la superficie de la membrana con una pipeta de desplazamiento positivo. Se realiza la investigación en varios experimentos. Se utilizan aleatoriamente dos donantes de piel y se asignan en todos los experimentos de manera que cada formulación sea probada en ambos donantes de piel. Cada experimento consta de dos formulaciones asignadas aleatoriamente (n06 células por formulaciones) y dos formulaciones para comparación (n = células por comparador). El compartimiento receptor de las células de Franz se rellena luego con el fluido receptor y las celdas se fijan en un baño de agua

mantenido a aproximadamente 37°C. El contenido del compartimiento receptor se agita continuamente con pistones magnéticos pequeños. A t =1, 8 y 24 h, las muestras del fluido receptor se retiran del compartimiento receptor, se reemplazan con fluido receptor nuevo y se ensayan por conteo de centelleo.

(F) Equilibrio de masa

Al final del experimeno, se realiza un experimento de equilibrio de masa, donde la cantidad de ^{14}C imiquimod que queda en el compartimiento donante, el residuo de la superficie, la capa córnea (SC), la empidermis restante, la dermis y el compartimiento receptor se cuantifican. Este método comprende el retiro de la SC por medio de cinta adhesiva y el procesamiento de la capa epidérmica restante y la dermis mediante procedimientos estándar. El protocolo para el equilibrio de masa es el siguiente:

Dosis no absorbida: La superficie de cada cámara donante de célula de Franz se repasa suavemente con un copo de algodón con 5 movimientos en el sentido de las agujas de un reloj y en sentido contrario a ellas. Este procedimiento se repite en 4 ocasiones con copos de algodón húmedos (fluido receptor) y secos alternados. Los copos de algodón se agregan al cóctel de centelleo antes del análisis. Se retiran dos cintas adhesivas de la piel y éstas se consideran como formulación no absorbida e incluidas en la actividad total de la superficie. La capa córnea (SC) se retira cuidadosamente pasando cinta adhesiva en la membrana diez veces con cinta adhesiva Scotch. En forma colectiva, cada cinta se coloca en un matraz de centelleo al que se agregan 4 ml de cóctel de centelleo antes del análisis. Capa epidérmica: La sección restante de la epidermis (luego del retiro con cinta adhesiva) se retira cuidadosamente de la dermis con un escalpelo. La epidermis se coloca en un matraz de vidrio que contiene 2 ml de Soluene 350 y se incuba a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 72 h antes del análisis por LSC. La capa dérmica restante se coloca en un matraz de vidrio que contiene aproximadamente 2 ml de Soluene 350 y se incuba a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 72 h antes del análisis por LSC.

(G) Análisis de los datos

El análisis estadístico ANOVA a un nivel de confianza de 95% se utiliza para analizar los datos generados para los experimentos de permeabilidad de la piel y liberación de la membrana.

A continuación, se provee un ejemplo del análisis estadístico ANOVA:

95% de CI individual para la base media en el desvío estándar recogido

Nivel	N	Medio	Desvío estándar	+---------+---------+---- ---+----------
Formulación X'	4	4605,5	626,9	(--*---)
Formulación Y	4	1862,8	185,9	(---*----)
Formulatción Z	4	1845,6	*206A*	(-*---)

+--------+---------+ --------+---------

Con lo cual, ninguno de los dos histogramas superpuestos (por ejemplo, Y y Z) muestra una significancia ($p>0,05$), mientras que se puede identificar una diferencia significativa ($P\leq0,05$) por los dos histogramas que no se superponen (por ejemplo, X e Y y X y Z). El ancho de cada histograma es un reflejo del desvío estándar recogido de todos los conjuntos de datos.

IV. Resultados y discusión

(A) Análisis de los productos de degradación

Se ha descubierto que no se pueden detectar los conservantes (alcohol de bencilo, metilparabeno y propilparabeno) a aproximadamente 318 en las formulaciones de imiquimod. Por ende, mediante el análisis de las formulaciones de imiquimod en esta longitud de onda, se permite la detección de productos de degradación, si existieren, en presencia de conservantes. Sin embargo, no se identifica ningún producto de degradación a aproximadamente 318 nm para ninguna de las formulaciones de imiquimod probadas hasta un punto de tiempo de estabilidad de 6 meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C.

En la Tabla 17 y en la Figura 57, se muestra un resumen de los hallazgos, con los cuales un simple análisis microscápico de las formulaciones de imiquimod identifican formulaciones con un tamaño de partícula inconsistente y un gran agregado de material. El resumen y la composición de las formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis se proporcionan en la **Tabla 13** y **Tabla 14**.

Tabla 17

246		110	116	247	117	248	249	250	113	251	252	253	254	120	121
% p/p		**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**	**% p/p**
Viscosidad (visual)	alta	Alta	alta	alta	alta	alta	alta	baja	alta	alta	alta	medio alta	alta	muy alta	medio baja
Apariencia (espátula)	grumosa	Lisa	lisa	lisa	lisa	lisa	lisa	lisa	levemente texturada	Texturada	lisa	lisa	mate, lisa	mate, lisa	lisa
pH	5	5	5	5	4,5	4,5	5	4	5	5	5	5	5	4,5	4,5
G' (Pa)	3639	1150,5	1504	1093	1740,5	5235	1364,5	171,5	642	943	626,5	**567**	2285,5	5231	304,5
Cruce	29,5	14,5	20,5	16	21,5	none	21,5	13	21,5	29,25	19	15	21,5	20,5	*i9,7*

5

(o')

Micro															
s-	muy		Bue		Bue	muy		Bue							Bue
copio	mala	Bien	na	b,d	na	mala	b,d	na	b,d	b,d	Bien	b,d	Bien	Bien	na

Tabla 18. Características físicas de 12 formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis , es decir las formulaciones 181, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244 y 245.

	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	181	245
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Excipientes												
Ácido isosteárico	15	10	15	10	15	15	15	20	15	20	15	20
Alcohol de cetilo	2	4	4	2	2	4	2	2	2	2	4	4
Alcohol de estearilo	2	2	2	2,4	2,4	2,4	2	2	2,4	2,4	2,4	2,4
Petrolato blanco	3,4	3,4	2,8	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	3,4	2,8	2,8	3,4
Polisorbato 60	3,8	3,8	3	38	3	3,8	3	3,8	3	3	3	3,8
Monoestearato de sorbitán	0,2	1	1	1	1	0,2	1	1	0,2	0,2	1	1
Glicerina	3	1	3	3	1	1	3	1	1	3	1	3
Goma de xantán	0,3	0,3	0,7	0,3	0,7	0,3	0,3	0,7	0,7	0,3	0,3	0,7
Agua purificada	65,58	69,78	63,78	69,98	66,78	65,78	64,33	60,73	66,33	60,33	86,53	55,73
Alcohol de bencilo	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Imiquimod	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Cantidad total (g)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Valores de 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
Modificación:	multi	multi	multi	multi	multi	multi	multi	multi	multi	multi	multi	multi
Viscosidad	baja/med	alta	alta	media	media/alta	alta	medio-alta	media	medio-baja	medio-alta	muy alta	alta
pH	4,7	4,7	4,7	6	4,7	4,7	5,0	4,7	4,7	4,5	4,7	4,5
G	294,37	1527,65	639,345	467,78	552,61	924,075	116,18	416,65	8767	65,425	2514,25	1280,05
Cruce	9,5	25,25	10,5	17,75	12	25,5	13,75	18,5	ninguno	11,75	36	22,5
Microscopio	muy buena	bien, ¿pero partículas?	mala	buena, ¿pero partículas?	mala	mala ¿partículas?	buena con burbujas	muy buena	bien	buena	muy buena	buena
Apariencia/espátula	brilloso,	lista, mate,	leve	brillosa,	muy	lisa, mate	brillosa,	brillosa,	brillosa,	brillosa,	lisa con	brillosa,

	textura muy leve, mate, se alisa	levemente aireada	textura, mate, se alisa	lisa	brillosa y muy lisa		levemente texturada con alguna aireación	texturada con alguna aireación	levemente texturada, muy aireada	muy levemente texturada	una apariencia mate	lisa con alguna aireación

(B) Graduación ascendente y estabilidad de ICH

1. Homogeneidad

En la **Tabla 19**, las formulaciones 245, 121 y 193 muestran signos de separación de fases. Todas las otras formulaciones de la **Tabla 19**, muestran buena homogeneidad, y son posteriormente subfraccionadas y colocadas en estabilidad de acuerdo con lo descripto anteriormente en Preparación de las muestras de estabilidad.

Tabla 19. Resultados de la homogeneidad de lotes de 1 kg, donde las muestras se retiran de la parte superior, media e inferior del lote para la comparación de la homogeneidad

Formulación	% de recuperación	% CV
Lote 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
1.95	99,66 + 0,70	0,70 "
255	99,46 ± 0,49	0,49
256	98,80 ± 0,75	0,76
Graceway Aldara® 5% Imiquimod	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
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
Pb01	N/A	N/A
Pb02	N/A	N/A
Pb03	N/A	N/A
Pb04	N/A	N/A

(C) Estabilidad

1. Estabilidad de las formulaciones de imiquimod

En la **Tabla 20**, el imiquimod en las formulaciones es estable tanto a aproximadamente 25°C como a aproximadamente 40°C durante un período de alrededor de seis meses, aunque los resultados de tres y seis meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C se ven consistentemente mayores que en los puntos de tiempo anteriores. Ello se podría atribuir a una pequeña cantidad de evaporación de agua de los contenedores. Además, todas las muestras son consistentes con la muestra de crema de imiquimod Aldara® al 5% provista en el comercio. No existen productos de degradación detectados en ninguna de las muestras de la **Tabla 20** a ninguna de las temperaturas y puntos de tiempo cuando se analizan a aproximadamente 318 nm. Con referencia a la especificación de la formulación, la cantidad de la especificación de imiquimod que se recupera de las muestras en la Tabla 20 se halla entre aproximadamente 90%-110% p/p, con lo cual se confirma que las muestras quedan comprendidas en su especificación objetivo. En otras palabras, y a modo de ejemplo, la cantidad de la especificación de imiquimod que se recupera de las formulaciones de imiquimod al 2,5% preferidas de la presente invención quedarán entre aproximadamente 2,25% y aproximadamente 2,75% p/p y la cantidad de imiquimod que se recupera de las formulaciones preferidas de 3,7,5% preferidas de la presente invención quedarán entre aproximadamente 3,38% y aproximadamente 4,12% p/p. Por ende, de acuerdo con la presente invención, la cantidad de recuperación de imiquimod de las formulaciones preferidas quedará comprendida en aproximadamente el 100% ± 10% p/p de la especificación de sus concentraciones objetivo.

Tabla 20. Porcentaje de imiquimod que se recupera de las formulaciones en comparación con la teoría cuando las formulaciones se almacenan a 25ºC y 40ºC durante un período de 6 meses. Las zonas grises resaltadas indican los puntos de tiempo que no están probados debido al rechazo/la omisión de las formulaciones (n=3 ± sd).

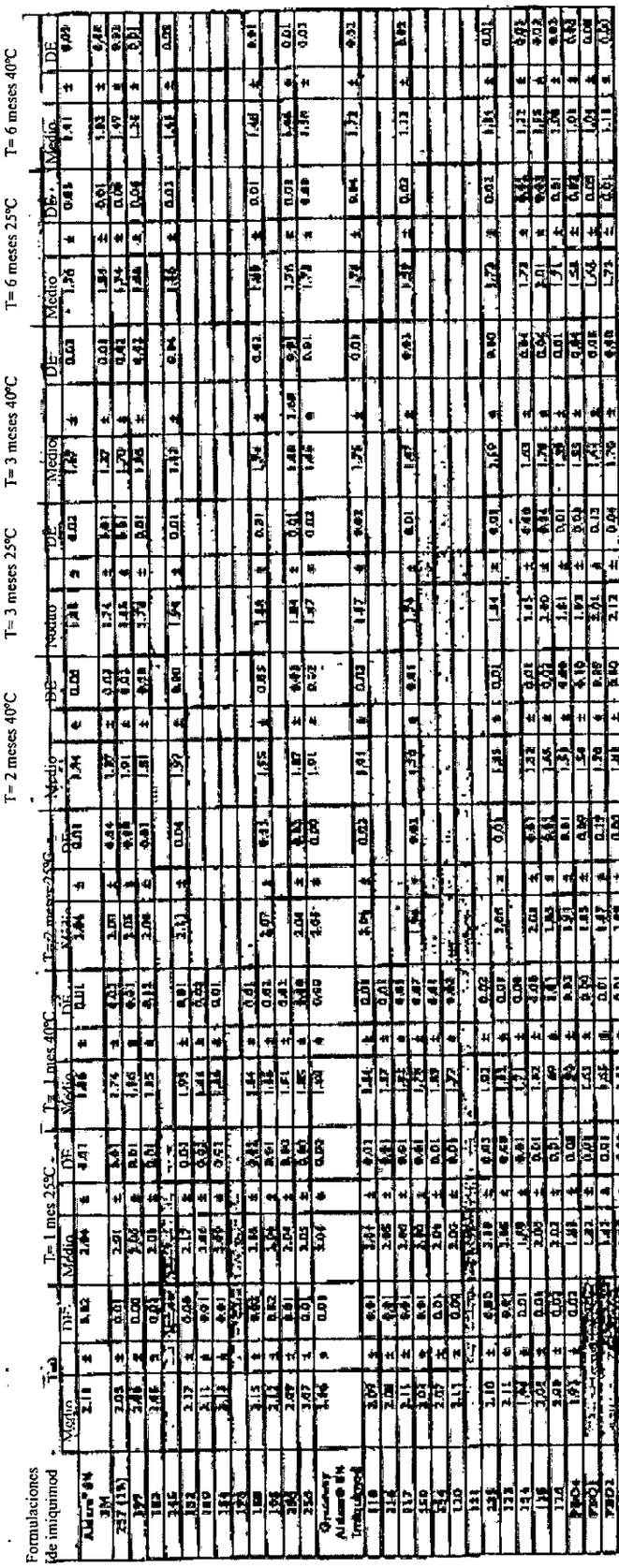
Formulaciones	T=	DE	T= 1 mes 25°C		T= 1 mes 40°C		T= 2 meses 25°C		T= 2 meses 40°C		T= 3 meses 25°C									
	Media		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Aldara®5% 3M	100.36	± 0.25	100.69	± 0.10	100.41	± 0.05	100.48	± 0.10	101.40	± 0.39	104.12	± 0.33	104.13	± 0.77	100.76	± 1.76	105.61	± 0.74		
397 (1X)	105.19	± 0.13	104.36	± 0.14	104.98	± 2.41	102.31	± 0.46	102.42	± 0.10	103.16	± 0.37	104.79	± 0.37	107.89	± 1.65	102.76	± 1.89		
397	96.81	± 0.17	97.74	± 0.20	99.33	± 0.13	99.36	± 0.14	101.47	± 0.33	102.69	± 0.92	103.60	± 0.92	105.19	± 1.04	101.11	± 1.66		
181	97.60	± 0.23	97.78	± 0.32	97.15	± 2.27	99.61	± 0.31	100.01	± 0.05	100.80	± 1.07	103.70	± 1.58	105.75	± 1.83	102.19	± 1.38		
245																				
142	99.30	± 0.35	102.01	± 0.34	99.48	± 0.11	99.09	± 0.12	98.39	± 0.15	101.68	± 0.27	104.92	± 1.04	103.91	± 1.19	99.81	± 4.79		
189	99.73	± 0.19	100.72	± 0.17	99.38	± 0.31														
184	102.69	± 0.04	101.71	± 0.18	96.60	± 0.30														
193																				
186	100.28	± 0.01	99.97	± 0.17	97.04	± 0.31														
195	99.29	± 0.32	99.13	± 0.07	97.84	± 0.35	101.33	± 0.19	101.12	± 0.15	103.08	± 0.15	104.35	± 0.89	106.84	± 1.38	105.38	± 1.13		
191	98.67	± 0.42	100.03	± 0.05	98.03	± 0.13														
200	97.84	± 0.81	100.05	± 0.12	97.85	± 0.12	99.34	± 0.07	99.19	± 0.24	101.94	± 0.17	101.75	± 0.84	106.43	± 2.18	105.85	± 3.20		
Gracevay Aldara® 5% imiquimod	98.63	± 0.11	100.82	± 0.28	96.66	± 0.16	101.65	± 0.00	101.02	± 0.19	103.55	± 0.19	103.64	± 0.15	101.70	± 0.79	103.10	± 0.85		
370	102.96	± 0.35	102.19	± 0.05	99.49	± 0.19	101.42	± 0.00	99.81	± 0.74	102.93	± 0.04	103.36	± 0.79	102.43	± 1.16	102.31	± 2.70*		
116	98.83	± 0.35	99.15	± 0.13	98.87	± 0.09														
117	99.00	± 0.73	102.06	± 0.14	95.62	± 0.09														
192	97.07	± 0.11	101.35	± 0.06	97.47	± 1.66	98.43	± 0.30	99.76	± 0.12	101.87	± 0.23	105.21	± 2.45	103.48	± 0.89	103.36	± 2.32		
354	98.29	± 0.19	99.75	± 0.07	97.11	± 0.35														
139	99.29	± 0.19	100.41	± 0.33	98.82	± 0.17														
141																				
356	99.35	± 0.35	100.84	± 0.10	100.91	± 0.35														
118	99.73	± 0.13	101.49	± 0.10	98.85	± 0.14	101.86	± 0.34	101.11	± 0.37	102.37	± 0.31	102.35	± 0.47	105.47	± 1.11	103.34	± 1.44		
124	95.17	± 0.07	94.26	± 0.04	97.51	± 0.16														
123	96.57	± 0.38	102.23	± 0.19	96.14	± 0.14	98.99	± 0.01	100.38	± 0.09	103.24	± 0.76	104.97	± 2.45	102.44	± 1.37	103.97	± 1.07		
135	104.37	± 0.38	103.84	± 0.18	104.11	± 0.04	100.02	± 0.05	101.32	± 0.49	99.28	± 2.21	98.45	± 0.53	101.05	± 0.57	103.01	± 1.02		
[illegible]	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0		
[illegible]	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0		
[illegible]	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0		
[illegible]	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0		

*Muestra analizada a 30°C, ya que la de 40°C mostró señales de de separación de fases.

2. Estabilidad del alcohol de bencilo en las formulaciones

En la Tabla 21, se halla que el contenido de alcohol de bencilo cae durante las pruebas de estabilidad. La mayor pérdida se observa en la prueba de los placebos: Pbo4 (1,08 ± 0,02% p/p), Pbo1 (1,01 ± 0,03% p/p), Pbo2 (1,04 ± 0,08% p/p) y Pbo3 (1,11 ± 0,00% p/p) y la formulación activa 257 (1%) (1,37 ± 0,01% p/p), que muestra una pérdida de alcohol de bencilo a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 6 meses a 2,0% p/p. El rango especificado para el alcohol de bencilo en las formulaciones de crema de imiquimod al 5% Aldara® (1,0 a 2,1% p/p) se encuentran dentro de la especificación para la crema de imiquimod al 5% Aldara®. Posiblemente, la disminución del contenido de alcohol de bencilo de las formulaciones sea el resultado de la formación de un éster (isostearato de bencilo), por lo cual existe una reacción entre los excipientes de alcohol de bencilo y el ácido isosteárico.

Tabla 21. Cantidad de alcohol de bencilo que se recupera de las formulaciones cuando las formulaciones se han almacenado a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses. Las zonas grises resaltadas indican los puntos de tiempo que no son sometidos a prueba debido al rechazo/la omisión de las formulaciones (N= 3 ± DE)



*Muestra a 30°Canaluizada, ya que la de 40°C mostró señales separación de fases.

(D) Estabilidad microscópica de las formulaciones:

En la **Tabla 22**, no existe ningún cambio en el tamaño de partícula en ninguna de las formulaciones sometidas a prueba a aproximadamente 25ºC durante un período de 6 meses. Además, y con referencia a las fotografías microscópicas

presentadas en las Figuras **63A-C y 64**, no se detecta ningún cristal. Por cuestiones de completitud y referencia, en las **figuras 65A-B** se muestran fotos de las formulaciones rechadas luego de un mes de estabilidad.

Tabla 22: Resultados del tamaño de partícula de las formulaciones cuando se visualizan en un microscopio a 25°C durante un período de 6 meses

Formulación	Tamaño de partícula (μM)				
	t=0	t= 1 mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses
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) Estabilidad macroscópica de las formulaciones

En la **Tabla 23**, no hay cambios físicos obvios en las formulaciones que se someten a prueba durante el programa de estabilidad de 6 meses, con excepción de los placebos, que se vuelven notablemente menos viscosos. Véanse también las **Tablas 24-26**.

Tabla 23: Apariencia microscópica cuando las formulaciones de imiquimod se almacenan a aproximadamente 25°C durante un período de aproximadamente 6 meses

Formulaciones de imiquimod	Prueba de espátula para determinar la apariencia (muestra de 25°C solamente)					Viscosidad visual (muestra de 25°C solamente)				
	t=0	t= 1 mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses	t=0	t= 1 mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses
3M Aldara® 5% imiquimod	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	alta	media-alta	media	media-alta	media
Imiquimod Graceway Aldara® 5%	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	alta	alta	media-alta	alta	media
257 (1%)	brillosa, muy lisa	brillosa y lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	brillosa, muy lisa	media	media-alta	media-alta	media-alta	baja viscosidad
110	brillosa, texturada muy levemente	brillosa, texturada muy levemente	brillosa, texturada muy levemente	brillosa, texturada muy levemente	brillosa, texturada muy levemente	alta	alta	alta	alta	media
250	brillosa y lisa, alguna aireación	brillosa y texturada	brillosa, texturada muy levemente	brillosa, texturada muy levemente	brillosa, texturada muy levemente	media	media-alta	media-alta	media-alta	media
182	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	alta	media-alta	media-alta	media-alta	alta
195	brillosa, levemene texturada	brillosa, texturada levemente	brillosa, texturada muy levemente	brillosa, texturada levemente	brillosa, texturada levemente	alta	alta	media-alta	media-alta	alta
123	brillosa y lisa	brillosa, texturada levemente	brillosa, texturada levemente, alisada	brillosa, texturada levemente, alisada	brillosa, levemente texturada	media-alta	media-alta	media-alta	alta	media
124	brillosa y	brillosa y	brillosa,	brillosa,	brillosa,	media	media	media	media-	baja

	lisa	lisa	lisa con alguna aireación	lisa	levemene texturada				alta	
258	brillosa, levemente texturada	brillosa, levemene texturada	brillosa, levemene texturada	brillosa, levemene texturada	brillosa, levemene texturada	media-alta	media-alta	media-alta	media-alta	alta
197	brillosa, levemente texturada	brillosa, muy levemene texturada	brillosa y texturada	brillosa, levemene texturada	brillosa, levemene texturada	media	media-alta a	alta	alta	alta
183	brillosa, lisa, leve aireación	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa y lisa	alta	media-alta	media-alta	media-alta	baja
126	brillosa, texturada muy levemente	lisa, levemente texturada, brillosa	brillosa y lisa	levemente texturada, lustre	brillosa	media	media	media	media	baja viscosidad
Pbo1	brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	brillosa y lisa	baja	media-baja	media-baja	baja	baja
Pbo2	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa, muy levemente texturada	brillosa y lisa	media-baja	media	media-baja	media-baja	baja
Pbo3	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa, muy levemente texturada pero alisada	brillosa, muy levemente texturada pero alisada	brillosa y lisa	baja	media-baja	media-baja	media-baja	media
Pbo4	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa y lisa	crema lisa, alto lustre	media-baja	media	media-baja	baja	baja

Tabla 24: Datos de estabilidad para 10 formulaciones; es decir, las formulaciones 116, 117, 120, 124, 188, 184, 189, 235, 254 y 255, rechazadas luego de 1 mes de estabilidad, con respecto a la Prueba de espátula, Viscosidad visual y Tamaño de partícula (de acuerdo con lo determinado mediante microscopio)

Formulación	Prueba de espátula		Viscosidad visual		Mayoría de tamaño de partícula	
	T= 0	T= 1 mes	T= 0	T= 1 mes	T= 0	T= 1 mes
116	brillosa, texturada	Brillosa, texturada	Media	Media-Alta.	10	10
117	Brillosa, levemente texturada	Brillosa, levemente texturada	Media-Alta	Media-Alta	<10	<10
254	Lisa con apariencia mate	Lisa, mate	Alta	Media-Alta	<10	<10
120	Lisa, apariencia mate, alguna aireación	Lisa, mate	Muy alta	Muy alta	<10 l	<10

235	Brillosa, texturada pero se alisa	Brillosa, muy levemente texturada pero se alisa	Media-baja	Media	<50	<50
188	Brillosa y texturada	Brillosa y texturada	Media-baja	Alta	<10	<10
189	Brillosa, muy levemente texturada	Brillosa, levemente texturada	Alta	Muy alta	<10	<10
184	Brillosa, levemente texturada	Brillosa, levemente texturada	Alta	Alta	<10	<10
255	Brillosa y lisa	Brillosa y lisa	Alta	Alta	10	<10
124	Brillosa, muy levemente texturada	Brillosa, muy levemente texturada	Media-Alta	Media-Alta	<10	<10

Tabla 25. Datos de estabilidad del pH para 10 formulaciones de Imiquimod, es decir, las formulaciones 116, 117, 120, 124, 188, 184, 189, 235, 254 y 255, rechazadas luego de 1 mes de estabilidad

Formulación	pH	
	T= O	T= 1 Mes

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

Tabla 26. Datos de estabilidad de la viscosidad para 10 formulaciones de imiquimod, es decir las formulaciones 116, 117, 120, 124, 188, 184, 189, 235, 254 y 255, rechazadas luego de un mes de estabilidad

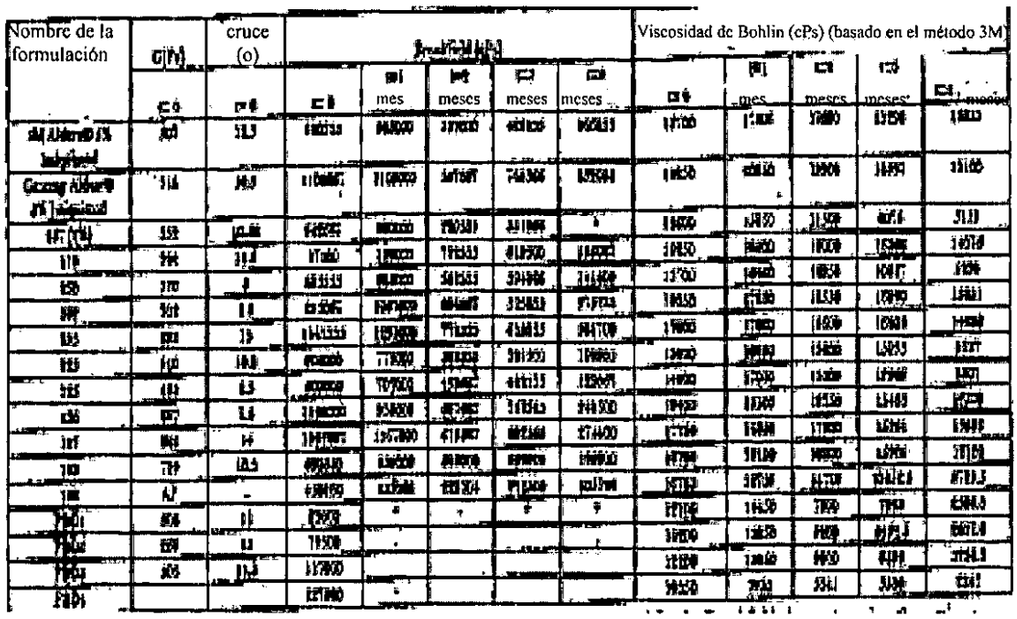
Formulación	Cruce	G'	Brookfield (cps)		Viscosidad de Bohlin (cps)	
	T= 0	T= 0	T= 0	T= 1 mes	T= 0	T=1 Mes
116	9,0	478	601867	63500	15350	13300
117	14,0	1151	1216667	1281000	17250	15600
254	10,3	1399	1476667	1423000	19050	19000
120	15,3	884	1416667	1393000	20250	20900
235	6,0	134	245333	313000	6350	5700
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) Resultados de la estabilidad de la viscosidad de Brookfield de las formulaciones

En la **Tabla 27**, las mediciones de la viscosidad de Brookfield son notoriamente variables y, por ende, existen fluctuaciones en las mediciones de las formulaciones durante aproximadamente un período de 6 meses cuando se almacenan a aproximadamente 25°C. Las variaciones en los resultados se observan, además, si se altera el huso o la velocidad de rotación del huso. Aunque la mayoría de las formulaciones se miden con los mismos parámetros y el mismo huso, las formulaciones de placebo (Pbo1, Pbo2, Pbo3 y Pbo4) resultan en mediciones de torque inferiores al umbral requerido para mediciones exactas y las posteriores lecturas son inexactas. Existen intentos por cambiar los parámetros y los husos, pero los resultados son ampliamente diferentes y, por ende, no confiables. Véanse también, las **Tablas 24-26**.

Tabla 27. Mediciones de la viscosidad y la reología de las formulaciones de imiquimod almacenadas a 25°C durante un período de 6 meses



* Resultados no confiables y no presentados ya que el torque se encontraba fuera del rango (debido a la baja viscosidad) para el viscosímetro de Brookfield con los parámetros y el huso utilizado para todas las otras muestras. Se investigaron husos y parámetros alternativos; sin embargo, los resultados fueron ampliamente diferentes a los de las lecturas anteriores.

**Mediciones no registradas, debido a que la prueba se requirió solamente para la elección y desarrollos iniciales de las formulaciones.

(G) Resultados de la viscosidad de Bohlin

Asimismo, de acuerdo con la **Tabla 27**, los resultados de la viscosidad de Bohlin se encuentran en contraste con los resultados de la viscosidad de Brookfield y aparecen más consistentes para todas las formulaciones. Se observa una caída en la viscosidad para 257 (1%) y las formulaciones de placebo, Pbo1-4, en el estudio de la estabilidad de 6 meses, por lo cual la viscosidad cae en aproximadamente 50%. Todas las formulaciones se hallan dentro del rango de las especificaciones para la formulación en crema de imiquimod al 5% Aldara® (2000 a 35.000 cps). Véanse también las **Tablas 24-26**.

(H) Estabilidad del pH de las formulaciones

En la **Tabla 28**, se informa que la especificación para todas las formulaciones sometidas a prueba, queda comprendida en las especificaciones de la crema de imiquimod al 5% Aldara® (pH 4,0 a 5,5). Se observa una leve variación en el pH durante el período de 6 meses para todas las formulaciones. Véanse también las **Tablas 24-26**.

Tabla 28. pH para las formulaciones de imiquimod cuando se almacenan a aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C durante un período de 6 meses. Las zonas grises indican que "No se realiza ninguna prueba"

	pH								
Formulación	t= 0	t = 1 mes		t = 2 meses		t= 3 meses		t= 6 meses	
	25° C	25° C	40°C	25°C	40° C	25°C	40°C	25° C	40°C
5M AJdara® 5%	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,7	4,3	4,1

Imiquimod Graceway Aldara® 5%	4,5	4,5		4,5	4,5	4,5	4,5	4,3	4,5
Imiquimod 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		4,5	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	4,6	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
1°6	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

* Muestra de 30°C analizada, ya que la muestra de 40°C se separó de fases.

(I) Prueba de eficacia conservante

La **Tabla 29** informa sobre los conteos viables finales de las inoculaciones del organismo que se agregan a las formulaciones.

Organismo	Mimi para 182 y 110	Cfu/ml para 126 y Pb04
Staphylococcus aureus	2,4E+OS	3,1E+OS
Escherichia colí	1,7E+OS	2,1E+OS
Pseudomonas aeruginosa	9,0E+07	1,1E+OS
Gandida albicans	1,0E+OS	1,1E+OS
Aspergíllus niger	1,7E+07	1,6E+OS

La **Tabla 30** muestra el conteo de unidades de formación de colonias (cfu) para *Staphylococcus aureus* luego de realizarse la validación de PET en dos formulaciones almacenadas a aproximadamente 2-8ºC.

Tabla 30. Conteos viables obtenidos para Staphylococcus aureus que son formulaciones inoculadas luego de la validación de PET

Formulación de imiquimod	Fluido de suspensión	Dilución	Conteo viable (cfu/ml)
110	Caldo D/E	1 ml en 9 ml	2,20E + 8
		0,1 ml en 0,9 ml	2,80E + 08
	Solución de Ringer	1 ml en 9 ml	1,00E + 03
		0,1 ml en 0,9 ml	1,50E + 03
182	Caldo D/E	1 ml en 9 ml	2,30E + 08
		0,1 ml en 0,9 ml	2,60E + 08
	Solución de Ringer	1 ml en 9 ml	1,00E + 03
		0,1 ml en 0,9 ml	1,40E + 03

La prueba de eficacia conservante ("PET") es un procedimiento utilizado para demostrar la actividad antimicrobiana de una formulación con respecto al sistema conservante utilizado. En la Tabla 31, se informan los conteos de células que se

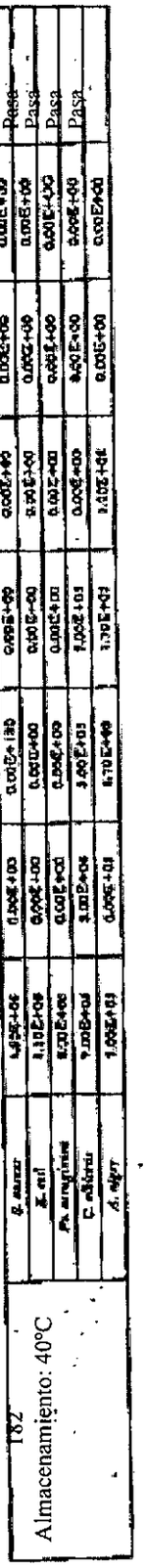
recuperan de las formulaciones inoculadas en diversos puntos de tiempo. Los datos muestran que se hallan presentes suficientes reducciones de log en las formulaciones a aproximadamente 2-8°C y aproximadamente 40°C y cumplen con los requisitos especificados tanto en la USP como en la EP.

Tabla 31. Conteos de unidades de formación de colonias que se recuperan (Cfu/Ml) para cada organismo de las formulaciones de imiquimod durante un período de 28 días

Formulación	Organismo	Organismos recuperados - (cfu/ml)							Pasa/ No pasa
					7 días	14 días	21 días	28 días	
Pbo4		0 h	24 h	48 h					Pasa
Almacenamiento 2-8°C	*S. aureus*	5.10E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	E. coli	3.00E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	Ps. aeruginosa	2.00E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	C. albicans	6.00E+04	1.80E+05	9.00E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	A. niger	1.80E+05	0.00E+03	2.10E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
Pbo4 Almacenamiento 40°C	*S. aureus*	1.70E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	E. coli	6.00E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	Ps. aeruginosa	1.50E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	C. albicans	8.80E+04	4.10E+03	1.40E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	A. niger	3.00E+05	1.70E+04	1.10E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
126 Almacenamiento 2-8°C	*S. aureus*	6.70E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	E. coli	1.90E+05	9.50E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	Ps. aeruginosa	3.40E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	C. albicans	8.10E+04	5.00E+03	4.00E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	A. niger	1.60E+05	8.10E+04	2.10E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
126 Almacenamiento 40°C	*S. aureus*	8.10E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	E. coli	5.00E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	Ps. aeruginosa	1.40E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	C. albicans	3.20E+04	3.40E+03	2.30E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	A. niger	1.60E+05	8.90E+03	1.60E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
110 Almacenamiento: 2- FPG	*S. aureus*	1.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	E. coli	7.00E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	Ps. aeruginosa	2.00E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	C. albicans	8.00E+03	2.30E+04	7.00E+04	5.00E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	A. niger	8.00E+04	9.00E+04	1.30E+05	5.00E+03	5.10E+04	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
110 Almacenamiento: 40°C	*S. aureus*	6.00E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	E. coli	3.00E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	Ps. aeruginosa	7.00E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	C. albicans	1.80E+03	1.50E+04	4.00E+03	2.30E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	A. niger	7.00E+05	0.00E+04	5.30E+05	1.80E+04	1.50E+05	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
182 Almacenamiento 2-6°C	*S. aureus*	1.70E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	E. coli	2.30E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.30E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	Ps. aeruginosa	1.00E+05	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	Pasa
	C. albicans	1.60E+03	2.10E+04	1.00E+03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	
	A. niger	4.00E+04	3.00E+03	5.40E+03	3.00E+04	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	

150

191 190



(J) Estudios de liberación del ítem de prueba a través de membranas sintéticas

En la Figura 58, se indica que existe una tendencia entre las concentraciones de imiquimod presentes en la formulación en comparación con la cantidad que se

libera. Ello es apoyado por los resultados presentados en la Figura 59 y en el análisis estadístico correspondiente, donde se puede observar que cuando mayor es la concentración de imiquimod en la formulación, mayor será la liberación de imiquimod. Sin embargo, la formulación 183 (3,75% p/p de imiquimod) proporciona una liberación acumulativa de imiquimod estadísticamente superior (a un nivel de confianza de 95%) cuando se compara con las formulaciones de 2,5% p/p. Todas las formulaciones de 5% p/p, es decir, el lote de crema de imiquimod Aldara® 5%, el lote Graceway de crema de imiquimod 5% Aldara® y el sachet de crema de imiquimod Aldara® 5%, dan como resultado cantidades significativamente mayores ($p < 0,05$) de imiquimod liberado durante un período de 3 horas en comparación con las formulaciones de imiquimod de 1%, 2,5% y 3,75% p/p. No existe una diferencia estadística ($p>0,05$) en la cantidad acumulativa total de imiquimod que es liberado de cualquiera de las formulaciones de imiquimod de 3,75% p/p; asimismo no existe ninguna diferencia estadística ($p>0,05$) de las formulaciones de imiquimod de 2,5% p/p.

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): cantidad total acumulativa media que es liberada ($\mu g/cm^2$) luego de 3 horas (de los resultados que se presentan en la Figura 58):

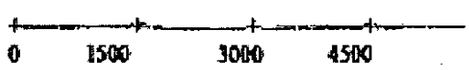
Fuente	DF	SS	MS	F	P
Formulación	12	86439222	7203268	19,40	0,000
Error	39	14484370	371394		
Total	51	100923592			

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

95% de CIs individual para la media basada en los desvíos estándar (DE) reunidos

Nivel	N	Media	Sl. Dev	+---------+---------+---------+-------
Aldara 3M 5%	4	5332,8	734,2	(----*---)
Aldara	4	4605,5	626,9	(---*---)

sachet				
110	4	1862,8	185,9	(---*----)
250	4	1845,6	206,4	(---*---)
182	4	3161,3	774,9	(---*---)
195	4	3046,2	988,2	(--* ---)
123	4	2094,9	674,6	(---*---)
125	4	2134,1	369,0	(---*---)
256	4	2918,7	59,5	(---*---)
197	4	2766,0	929,1	(--*---)
183	4	3453,2	564,4	(---*---)
MedPhann Aldara 257%	4	4813,3	660,7	(---*---)
	4	586,9	170,2	(---*---)



Desvío estándar reunido: 609,4

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): cantidad acumulativa total media que se libera ($\mu g/cm^2$) luego de 3 horas para cada concentración de imiquimod en las formulaciones que se someten a prueba (de los resultados presentados en la Figura 59):

Fuente	DF	SS	MS	F	P
Formulación	3	83957708	27985903	79,18	0,000
Error	48	16965878	353456		
Total	51	100923586			

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

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar	+----------+----------+----------+--------
1%	4	586,9	170,2	(---*---)
2,50%	16	1984,4	389,9	(-*-)
3,75%	20	3069,1	702,3	(* -)
5,00%	12	4917,2	689,4	(--*-)
				+----------+----------+----------+----------
				0 1500 3000 4500

Desvío estándar reunido= 594,5

El resultado de la velocidad de liberación presentado en la Tabla 32, indica que cuando mayor es la cantidad de imiquimod en la formulación, más rápida será la velocidad de liberación del imiquimod. De manera similar a los resultados de la cantidad acumulativa permeada, no existe ninguna diferencia estadística ($p>0,05$) entre los resultados para las formulaciones de imiquimod de 2,5% p/p (**Tabla 32 y Fig. 67**) y, asimismo, para las formulaciones de imiquimod de 3,75% p/p (**Tabla 32 y Fig. 68**). Véanse también las **Figuras 66 y 69**.

Tabla 32. Comparación del flujo medio de imiquimod ($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para las pruebas de liberación de las membranas (Medio ± De, donde N=4) que se presentan como función de √Tiempo de 15 minutos a 3 horas.

Flujo √Tiempo	
Formulaciones	Medio ± de
Imiquimod Graceway Aldara® 5%	3720,65 ± 569,38
crema a granel de imiquimod 3M	3873,38 ± 479,64

Aldara® 5%	
Sachet de crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	3319,56 ± 494,32
257 (1%)	504,40 ± 148,43
123 (2,5%)	1539,39 ± 482,36
250 (2,5%)	1396,68 ± 173,65
125 (2,5%)	1592,98 ± 324,51
110 (2,5%)	1518,29 ± 151,17
182 (3,75%)	2410,03 ± 599,08
195 (3,75%)	2310,06 ± 597,59
256 (3,75%)	2424,87 ± 28,09
197 (3,75%)	2116,53 ± 723,60
183 (3,75%)	2516,84 ± 357,41

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): cantidad media de imiquimod liberado (μg/cm^2) durante un período de 3 horas para los estudios de liberación de membranas (media ± de, donde n=4) presentada como una función de √tiempo de 15 min a 3 horas (de los resultados presentados en la Tabla 32):

Fuente	DF	SS	MS	F	P
Formulación	12	45353042	3779420	19,05	0,000
Error	-39	7739267	198443		
Total	51	53092309			

S= 445,5 R-De= 85,42% R-De (adj)= 80,94%

				95% de CIs individual para la media en base al desvío estándar reunido
Nivel	N	Media	Desvío estándar	+--------+--------+-------+------

Crema a granel de imiquimod 3M Aldara® 5%	4	3873,4	479,6	(--*- - -)
Sachete de crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	4	3319,6	494,3	(---*- -)
110	4	1518,3	151,2	(---*- -)
250	4	1396,7	173,6	(---*- -)
182	4	2410,0	599,1	(---*- - -)
195	4	2310,1	597,6	(---*- - -)
123	4	1539,4	482,4	(---*- - -)
125	4	1593,0	324,5	(--*- - -)
256	4	2424,9	28,1	(---*- - -)
197	4	2116,5	723,6	(---*- -)
183	4	2516,8	357,4	(---*- - -)
Crema de imiquimod Graceway® 5%	4	3720,6	569,4	(---*- - -)
257 1%	4	504,4	148,4	(---*- - -)
			0 1200 2400 3600	

Desvío estándar reunido= 445,5

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Comparación de la cantidad media de imiquimod liberado ($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para el lote de 1 kg de crema de imiquimod 3M Aldara® 5%, el sachet de crema de imiquimod 3M Aldara® 5%, el lote de 1 kg de crema de imiquimod Graceway Aldara® 5% y 257, formulación de imiquimod de 1% (media $\pm$ sd, donde n= 4). Ver la **Figura 66**:

Fuente	DF	SS	MS	F	P
Formulación	3	57378855	19126285	54,74	0,000
Error	12	4192460	349372		
Total	15	61571315			

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

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar	+---------+---------+---------+---
Aldara 3M 5%	4	5332,8	734,2	(---*---)
Sachet de Aldara	4	4605,5	626,9	(--- *- - -)
Aldara MedPharm	4	4813,3	660,7	(---*---)
U2F1%	4	586,9	170,2	(---*---)
				+---------+---------+---------+---
				1600 3200 4800

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Comparación de la cantidad media de imiquimod liberada (μg/cm^2) durante un período de 3 horas para las formulaciones de imiquimod de 2,5% 123, 250, 125 y 110 (media ± de, donde n= 4). Ver la **Figura 67**.

Fuente	DF	SS	MS	F	P
Formulación	3	274778	91593	0,55	0,569

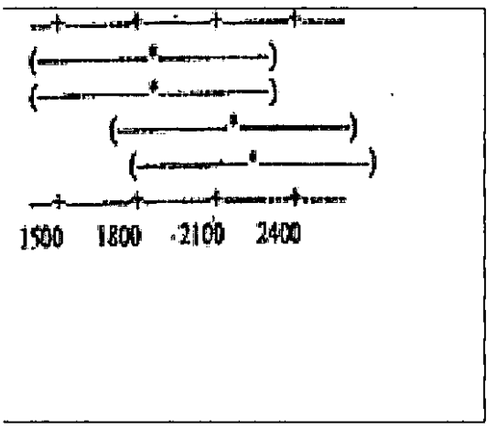
168
169

Error	12	2004990	167083
Total	15	2279769	

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

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar
GW002	4	1862,8	185,9
GW008	4	1845,6	206,4
GW037	4	2094,9	674,6
GW039	4	2134,1	369,0



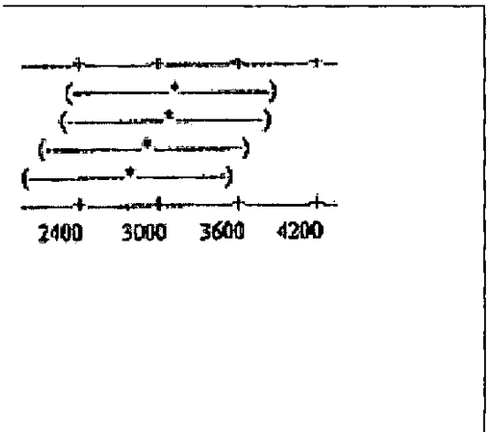
Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Comparación de la cantidad media de imiquimod liberada ($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para las formulaciones de imiquimod de 3,75% 182, 195, 256, 197 y 183 (media ± de, donde n= 4). Ver la **Figura 68**.

Fuente	DF	SS	MS	F	P
Formulación	4	1084063	271016	0,49	0,743
Error	15	8286917	552461		
Total	19	9370981			

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

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar
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



De acuerdo con lo expuesto en Fig. 69 en la "Breve descripción de los dibujos", la Fig. 69 muestra una comparación de la cantidad media de imiquimod liberada ($\mu g/cm^2$) durante un período de 3 horas para la crema de imiquimod de 2,5% (▲), el lote de 3,75% (•), Aldara® 3M (■), lote de 1 kg de crema de imiquimod Graceway Aldara® (■) y las formulaciones de imiquimod de la formulación 257 (■) (media ± de, donde n=4).

En base a los resultados, surge que cuanto mayor es la cantidad de imiquimod en la formulación, mayor es la velocidad y la cantidad total de imiquimod que se libera, lo cual sugiere que la cantidad y la velocidad de liberación dependen de la concentración (K).

Estudio de la permeación de la piel in vitro

(1) Homogeneidad

Se realiza primero la preparación de las formulaciones (lotes de aproximadamente 100 g), y estos lotes se mezclan luego con el material etiquetado radioactivo. Los lotes se preparan omitiendo aproximadamente 1,38 g de ácido isosteárico que se agrega con el imiquimod radioetiquetado. La homogeneidad de las formulaciones de prueba, véase la Tabla 33, se mide de acuerdo con lo descripto anteriormente en Control de la homogeneidad y se confirma que todas las composiciones cumplen con el criterio (<10% CV).

Tabla 33. Homogeneidad de la radioactividad para las formulaciones de imiquimod

Formulación	%CV
Crema de imiquimod Graceway Aldara® 5%	0,93
Crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	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) Estudio de las células de Franz

Los datos mostrados en la Tabla 34 constituyen la cantidad real de imiquimod que se recupera de cada formulación de las diversas matrices, que también se encuentran representados gráficamente en la Figura 60. La Figura 61 representa la cantidad total de imiquimod que se recupera de cada formulación en la epidermis, dermis y en el fluido receptor combinado.

Tabla 34. Cantidad de imiquimod que se recupera siguiendo la investigación del equilibrio de masas

Formulaciones	% de imiquimod	Réplicas (n)	Cantidad de imiquimod recuperada ± SEM (µg)										Porcentaje total recuperado	
			Fluido receptor		Dosis no absorbida		Stratum Corneum		Epidermis		Dermis			
Crema de imiquimod Graceway Aldara ®5%	5%	6	0.03	± 0.01	129.08	± 9.68	86.78	± 11.87	9.90	± 0.79	9.78	± 0.70	85.26	± 8.16
Crema de imiquimod Aldara® 5%*	5%	6	0.05	0.03	135.75	± 17.02	74.87	± 10.30	8.80	± 1.91	9.06	± 0.41	96.03	± 5.15
192 3.75%	3.75%	6	0.02	± 0.06	86.75	± 5.93	46.85	± 5.61	5.62	± 0.85	6.06	0.99	70.85	± 1.99
166 3.75%	3.75%	6	0.00	± 0.00	75.19	± 6.50	37.61	± 11.48	7.06	± 2.42	6.47	± 0.87	76.16	± 0.18
250 3.75%	3.75%	6	0.15	±0.06	71.75	± 7.45	33.41	± 4.77	1.88	± 0.71	0.03	± 2.37	61.01	± 3.06
197 3.75%	3.75%	6	0.06	± 0.05	110.64	0.80	41.81	± 6.64	4.41	± 0.56	4.51	± 0.81	83.64	± 2.82
183 2.75%	2.75%	6	0.02	± 0.01	113.84	± 11.05	60.09	± 6.98	5.09	± 0.55	6.11	± 0.58	95.35	± 6.05
210 2.5%	2.5%	6	0.00	± 0.00	54.04	9.04	38.06	± 3.43	3.45	± 0.70	9.88	± 0.44	75.88	± 4.04
230 2.5%	2.5%	6	0.00	±0.00	86.46	± 6.94	36.70	± 5.87	9.85	± 0.68	1.17	± 0.80	91.86	± 3.83
125 2.5%	2.5%	6	0.01	± 0.01	88.35	± 5.18	36.93	± 10.40	4.80	± 1.60	1.80	± 0.98	88.04	± 7.05
198 2.5%	2.5%	6	0.02	± 0.01	78.89	± 9.35	48.88	± 6.41	1.18	± 0.48	1.35	± 0.48	85.33	± 8.44
186 2.5%	2.5%	5	0.01	± 0.00	84.10	± 6.87	38.50	± 4.07	9.80	± 0.65	4.66	± 1.08	90.14	± 5.01
957 1%	1%	4	0.01	± 0.00	98.88	± 4.80	18.48	± 3.76	0.48	± 0.16	1.54	± 1.05	88.98	± 3.40

Los únicos datos rechazados de aquellos presentados en la Tabla 34, Fig. 60 y Fig. 61, son, obviamente, casos fuera del rango que se observan sobre la base del fracaso de la célula.

Los datos promedio para las formulaciones de 5%, 1%, 3,75% y 2,5% p/p que muestran la cantidad de imiquimod que se libera de la fracción no absorbida, en el estrato córneo y en la epidermis, la dermis y el fluido receptor combinados se muestran en la Figura 61. Estos datos muestran que existe una liberación lineal de la dosis entre la cantidad de imiquimod aplicada y la recuperación en cada una de las matrices. Véanse también la Tabla 35 para la estabilidad de los estándares de calibración en el fluido receptor gastado y en las **Tablas 36-40** para el análisis estadístico.

Tabla 35. Estabilidad de los estándares de calibración en el fluido receptor gastado (almacenado en matraces de pliegue superior de HPLC a cada temperatura (donde la recuperación se comparó con T = 0)

Estándar (µg/ml)	Fluido receptor gastado:	48% recuperado en el fluido receptor gastado		
		Heladera	RT	37°C
105,5		88,242	88,546	91,704
84,,4·		84,561	84,421	85,629
52,75		91,776	92,027	93,779
42,2	Grosor completo + placebo	83,976	84,144	86,439
21,1		84,584	85,162	88,000
10,,5		88,307	86,89	90,798

5			7	
5,275		90,260	87,973	86,134
105,5		90,545	92,275	92,278
84-,4		98,841	99,790	101,010
52,75		92,317	92,152	95,282
42,,2	Grosor completo	95,103	*95,805*	95,939
21,1		91,876	91,968	93,847
10,55		91,989	93,522	97,826
5,275		94,586	95,232	90,611
105,5		83,833	84,515	84,903
84,4		95,620	96,033	98,178
52,75		85,635	88,169	86,906
42,20	Lámina epidérmica + placebo	93,077	92,904	95,095
21,1		101,831	105,389	105,213
10,55		84,046	85,095	89,945
5,275		88,881	86,540	86,828
105,5		90,465	92,089	91,501
84,4		81,350	82,276	82,694

52,75		87,669	89,096	90,9403
42,2	Lámina epidérmica	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

Tablas 36-40. Análisis estadístico para la cantidad de imiquimod que se recupera siguiendo la prueba de equilibrio de masas

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): La cantidad de imiquimod que se recupera siguiendo la prueba de equilibrio de masas del fluido receptor (a partir de los resultados que se presentan en la **Figura 60**) se muestra en la **Tabla 36**:

Tabla 36

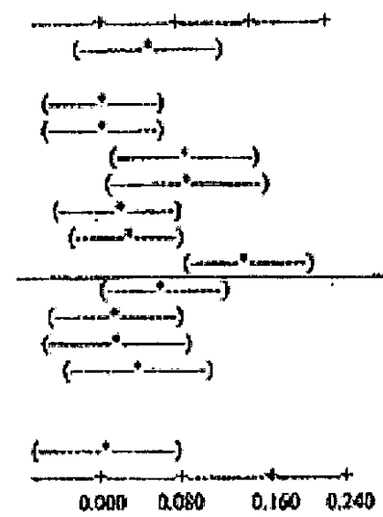
Fuente	DF	SS	MS	F	P
Cl	14	0,12075	0,01006	1,84	0,066
Error	52	0,28455	0,00547		
Total	64	0,40530			

S = 0,07397 R-Sq = 29,79% R-Sq (adj) = 13,59%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar
Crema de imiquimod	4	0,05250	0,05909

3M Aldara® 5%			
110 2,5%	6	0,00000	0,00000
250 2,5%	5	0,00400	0,00894
182,3 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
Crema de imiquimod Graceway Aldara® 5%	6	0,02833	0,03312
257 (1%)	4	0,00500	0,00577



Desv. estándar reunido= 0,07397

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): La cantidad de imiquimod que se recupera siguiendo la prueba de equilibrio de masa de la dosis no absorbida (a partir de los resultados presentados en la **Fig. 60**) se muestra en la **Tabla 37**:

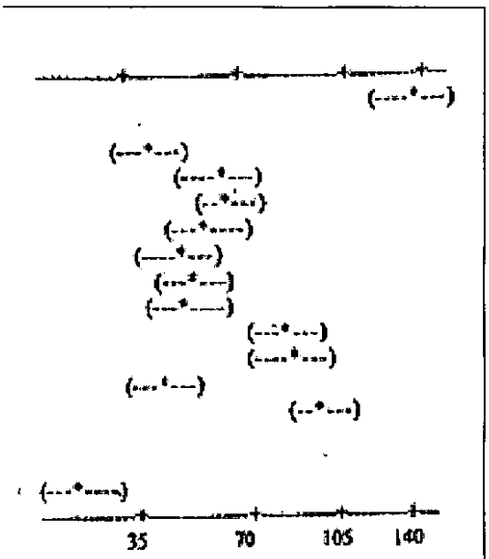
Tabla 37

Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	12	50777	4231	16,83	0,000
Error	52	13071	251		
Total	64	63848			

S = 15,85 R-Sq = 79,53% R-Sq (adj) = 74,80%

95% de CIs individual para la media basada en el

Nivel	N	Media	Desvío estándar
Crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	4	132,75	35,35
110 2,5%	6	52,93	9,69
250 2,5%	5	82,46	6,57
182,3 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
Crema de imiquimod Graceway Aldara® 5%	6	127,06	23,46
257 (1%)	4	28,88	9,20



Desvío estándar reunido: 15,85

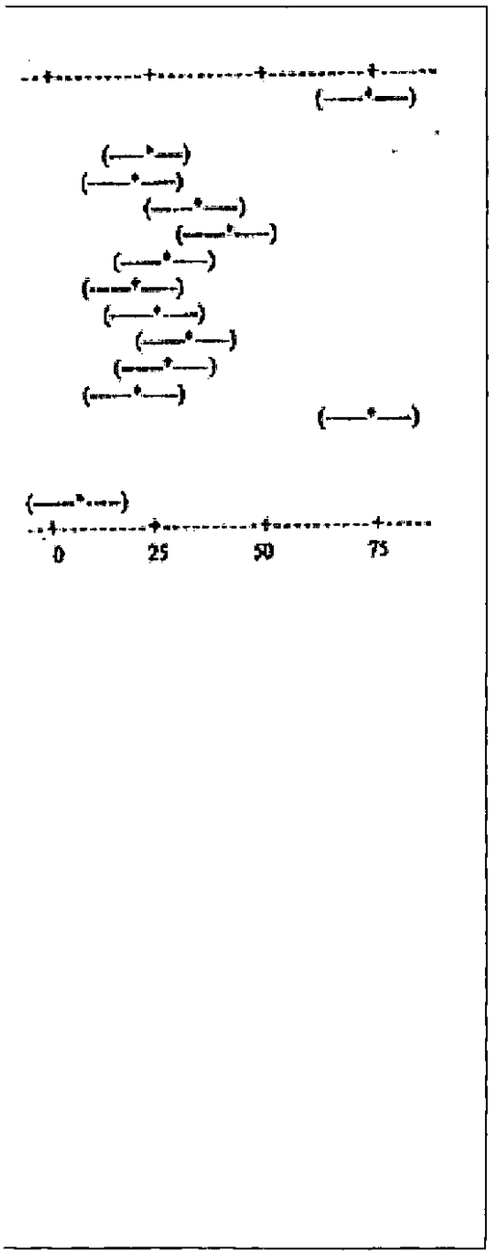
Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): La cantidad de imiquimod que se recupera siguiendo la prueba de equilibrio de masa del estrato córneo (a partir de los resultados presentados en la **Fig. 60**) se muestra en la **Tabla 38**:

Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	12	21479	1790	6,72	0,000
Error	52	13848	266		
Total	64	35327			

S = 16,32 R-Sq = 60,80% R-Sq (.dj) = 51,75%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar
Crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	4	74,38	21,17
110 2,5%	6	33,96	8,41
250 2,5%	5	28,30	8,21
182,3 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
Crema de imiquimod Graceway Aldara® 5%	6	80,78	28,60
257 (1%)	4	12,49	7,49



Desvío estándar reunido= 16,32

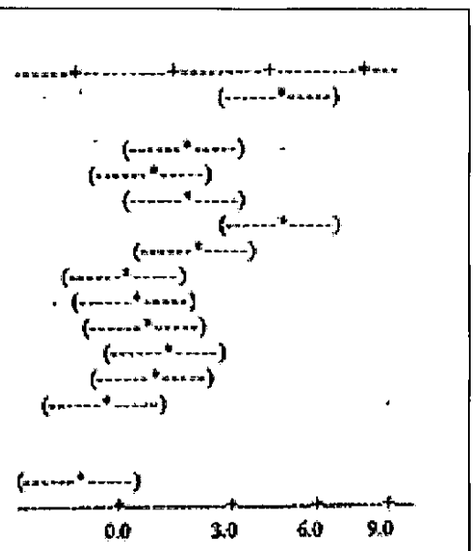
Análisis estadístico (95% de nivel de confianza): La cantidad de imiquimod que se recupera siguiendo la prueba de equilibrio de masa de la epidermis (a partir de los resultados que se presentan en la **Tabla 60**) se muestra en la **Tabla 39**:

Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	12	187,78	15,65	3,26	0,002
Error	52	249,79	4,80		
Total	64	437,57			

S = 2,192 R-Sq = 42,91% R-Sq (adj) = 29,74%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar
Crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	4	6,600	3,823
110 2,5%	6	3,248	1,717
250 2,5%	5	2,350	1,514
182,3 3,75%	6	3,643	2,083
195 3,75%	4	7,055	4,580
123 2,5%	5	4,196	3,782
125 2,5%	6	1,123	1,039
256 3,75%	5	1,990	1,588
197 3,75%	5	2,208	0,797
183 3,75%	4	3,260	1,053
126	5	2,360	0,903
Crema de imiquimod Graceway	6	2,895	1,752



Aldara® 5%			
257 (1%)	4	0,415	0,273

Desv. estándar reunido= 2,192

Análisis estadístico (95% de nivel de confianza): La cantidad de imiquimod que se recupera siguiendo la prueba de equilibrio de masa de la dermis (a partir de los resultados que se presentan en la **Tabla 60**) se muestra en la **Tabla 40**:

Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	12	340,72	28,39	3,29	0,001
Error	52	448,34	8,62		
Total	64	789,06			

S = 2,923 R-Sq = 43,18% R-Sq (adj) = 30,07%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desvío estándar
Crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	4	3,960	0,825
110 2,5%	6	2,323	1,068
250 2,5%	5	1,164	0,663
182,3 3,75%	6	6,937	5,445
195 3,75%	4	2,473	1,733
123 2,5%	5	1,796	0,715
125 2,5%	6	1,518	1,020
256 3,75%	5	9,030	5,305

197 3,75%	5	2,532	2,036
183 3,75%	4	5,110	4,638
126	5	4,436	3,626
Crema de imiquimod Graceway Aldara® 5%	6	2,758	1,721
257 (1%)	4	1,533	2,099

Desv. estándar reunido= 2,936

Los resultados presentados en la **Fig. 61**, indican que existe una administración del imiquimod en el fluido receptor, en la epidermis y dermis combinados de las formulaciones 182, 195 y 256 son similares a la formulación en crema de imiquimod al 5% Aldara® al comparar los promedios. Con respecto al análisis estadístico, no existe ninguna diferencia estadística ($p>0,05$) entre 110 (2,5%), 126 (2,5%), 123 (2,5%), 182 (3,75%), 195 (3,75%), 256 (3,75%), 197 (3,75%) y 183 (3,75%) al compararse con la formulación en crema de imiquimod al 5% Aldara® en la cantidad de imiquimod que se recupera del fluido receptor, la epidermis y la dermis combinados.

En la Tabla 41, se presentan los análisis estadísticos ANOVA (95% de nivel de confianza) Cantidad total de imiquimod que se recupera de cada formulación en el fluido receptor, la epidermis y la dermis combinados (a partir de los resultados presentados en la **Fig. 61**:

Tabla 41

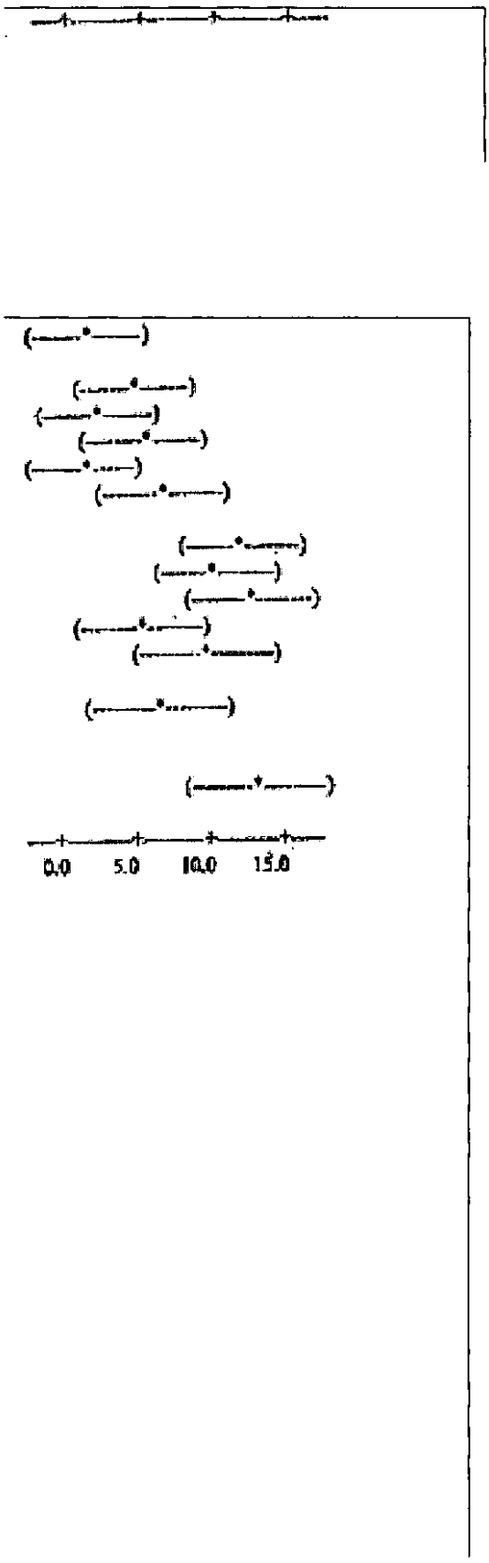
Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	12	573,2	47,8	3,28	0,001
Error	52	758,2	14,6		
Total	64	1331,4			

S = 3,819 R-Sq = 43,05% R-Sq (adj) = 29,91%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desví

o estándar				
257 (1%)	4	1,958	2,357	
110 2,5%	6	5,572	2,796	
250 2,5%	5	3,524	1,445	
182,3 3,75%	5	6,010	4,296	
195 3,75%	6	2,663	0,837	
123 2,5%	5	6,804	3,538	
125 2,5%	6	10,662	6,441	
256 3,75%	4	9,608	5,392	
197 3,75%	5	11,180	5,770	
183 3,75%	5	4,800	1,749	
126	4	8,388	3,666	
Crema de imiquimod Graceway Aldara® 5%	6	5,682	2,671	
Crema de imiquimod 3M Aldara® 5%	4	10,613	4,211	



Desvío estándar reunido= 3,819

Los resultados presentados en la **Fig. 62**, y en los análisis estadísticos de las **Tablas 42-46** indican que existe una tendencia distintiva proporcional a la dosis entre la cantidad de imiquimod que se recupera de cada matriz con respecto a la concentración de imiquimod en la formulación tanto para el no absorbido y el

182
193

estrato córneo. La tendencia en estos datos se observa también para la epidermis (con respecto a los valores promedio en el análisis estadístico).

En las **Tablas 42-46**, el análisis estadístico para la cantidad total de imiquimod recuperado de cada una de las matrices (formulaciones de 1%, 2,5%, 3,75% y 5% p/p).

nálisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Cantidad total de imiquimod que se recupera para la concentración de imiquimod combinada de cada una de las matrices de la dosis no absorbida (a partir de los resultados presentados en la Figura 62) en la **Tabla 42**:

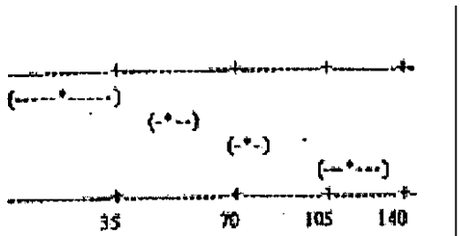
Tabla 42:

Fuente	DF	SS	MS	F	P
Cl	3	44198	14733	35,53	0,000
Error	61	25293	415		
Total	64	69491			

S = 20,36 R-Sq = 63,60% R-Sq (adj) = 61,81%

95% de Cls individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desv. estándar
1%	4	28,88	9,20
2,5%	27	64,08	16,24
3,75%	24	90,75	22,48
5%	10	129,33	26,99



Desvío estándar reunido= 20,36

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Cantidad total de imiquimod que se recupera para la concentración de imiquimod combinada de

cada una de las matrices del estrato córneo (a partir de los resultados presentados en la **Fig. 62**) en la **Tabla 43**:

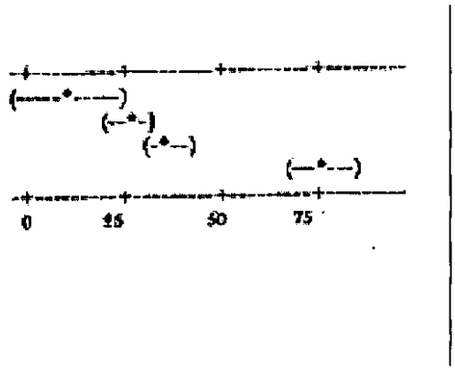
Tabla 43

Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	3	19744	6581	25,76	0,000
Error	61	15583	255		
Total	64	35327			

S = 15,98 R-Sq = 55,89% R-Sq (adj) =63,72%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desv. estándar
1%	4	12,49	7,49
2,5%	27	31,34	12,57
3,75%	24	43,74	15,85
5%	10	78,22	24,79



Desvío estándar reunido= 15,98

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Cantidad total de imiquimod que se recupera para la concentración de imiquimod combinada de cada una de las matrices de la epidermis (a partir de los resultados presentados en la **Fig. 62**) en la **Tabla 44**:

Tabla 44

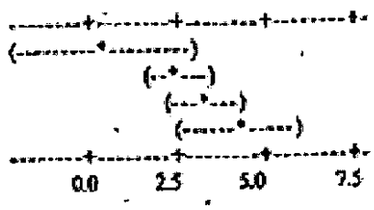
Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	3	55,25	18,42	2,94	0,040
Error	61	382,32	6,27		
Total	64	437,57			

S = R-Sq = 12,63%

25,04 R-Sq (adj) =8,33%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desv. estándar
1%	4	0,415	0,273
2,5%	27	2,621	2,137
3,75%	24	3,505	2,729
5%	10	4,377	3,200



Desvío estándar reunido= 2,504

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Cantidad total de imiquimod que se recupera para la concentración de imiquimod combinada de cada una de las matrices de la dermis (a partir de los resultados presentados en la **Fig. 62**) en la **Tabla 45**:

Tabla 45

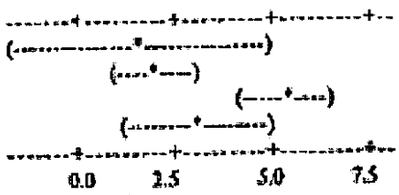
Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	3	147,4	49,1	4,67	0,005
Error	61	641,7	10,5		
Total	64	789,1			

S = 3,243 R-Sq = 18,68% R-Sq (adj) = 14,68%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desv. estándar
1%	4	1,533	2,099
2,5%	27	2,223	1,974

3,75%	24	5,407	4,694	
5%	10	3,239	1,502	



Desvío estándar reunido= 3,243

Análisis estadístico ANOVA (95% de nivel de confianza): Cantidad total de imiquimod que se recupera para la concentración de imiquimod combinada de cada una de las matrices del fluido receptor (a partir de los resultados presentados en la **Fig. 62**) en la **Tabla 46**:

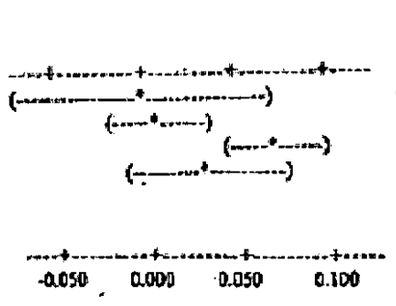
Tabla 46

Fuente	DF	SS	MS	F	P
CI	3	0,07047	0,02349	4,28	0,008
Error	61	0,33483	0,005549		
Total	64	0,40530			

S = 0,07409 R-Sq = 17,39% R-Sq (adj) = 13,32%

95% de CIs individual para la media basada en el desvío estándar reunido

Nivel	N	Media	Desv. estándar
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



Desvío estándar reunido= 0,07409

Las siguientes Tablas 47-59 resumen los resultados para las formulaciones 126, 182 y Pbo4.

Tabla 47. Estabilidad de imiquimod en las formulaciones. Porcentaje de imiquimod que se recupera de cada formulación en comparación con la teoría cuando se almacena a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses

Formulaciones	t= 0 h	t = mes		t= 2 meses		3 meses		6 meses	
		25° C	40°C	25° C	40°C	25°C	40°C	25°C	40° C
182	96,76 ± 0,25	102,01 ± 0,01	98,48 ± 0,15	99,00 ± 0,12	98,07 ± 0,10	101,48 ± 0,27	104,59 ± 1,55	102,9 ± 1,16	99,12 ± 0,45
Pbo4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126	102,37 ± 0,58	102,84 ± 0,45	104,11 ± 0,04	100,02 ± 0,95	101,32 ± 0,40	99,28 ± 5,25	98,41 ± 0,55	101,25 ± 37	103,02 ± 1,89

Tabla 48. Estabilidad del imiquimod en las formulaciones. Identificación del imiquimod cuando las formulaciones se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses (confirmado por HPLC).

Formulaciones	T= 0	T = 1 mes		T = 2 meses		T= 3 meses		T= 6 meses	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
126	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
GW030P	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple

Tabla 49. Estabilidad de alcohol de bencilo en las formulaciones. Cantidad de alcohol de bencilo que se recupera de cada una de las formulaciones cuando las formulaciones se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses.

Formulaciones	T= 0	T = 1 mes		T = 2 meses		T= 3 meses		T= 6 meses	
		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
PBo4	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

Tabla 50. Estabilidad del alcohol de bencilo en las formulaciones. Identificación del alcohol de bencilo cuando las formulaciones se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses

Formulaciones	T= 0	T = 1 mes		T = 2 meses		T= 3 meses		T= 6 meses	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
126	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
PBo4	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple

Tabla 51. Estabilidad de los metilparabenos en las formulaciones. Cantidad de metilparabenos que se recuperan de cada una de las formulaciones cuando éstas últimas se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses.

Formulaciones	T= 0	T = 1 mes		T = 2 meses		T= 3 meses		T= 6 meses	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	0,18 ± 0,001	0,18 ± 0,000	0,19 ± 0,001	0,20 ± 0,001	0,20 ± 0,000	0,19 ± 0,000	0,20 ± 0,004	0,16 ± 0,002	0,19 ± 0,001
PBo4	0,19 ± 0,00	0,19 ± 0,005	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 ±	0,20 ±	0,19 ±	0,19 ±	0,21 ±	0,21 ±	0,20 ±	0,20 ±	0,20 ±

	0,002	0,001	0,000	0,001	0,00	0,001	0,001	0,001	0,001

Tabla 52. Estabilidad de los metilparabenos en las formulaciones. Identificación de los metilparabenos cuando las formulaciones se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses (confirmada por HPLC)

Formulaciones	T= 0	T = 1 mes		T = 2 meses		T= 3 meses		T= 6 meses	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
126	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
PBo4	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple

Tabla 53. Estabilidad de los propilparabenos en las formulaciones. Cantidad de propilparabenos que se recuperan de cada una de las formulaciones cuando éstas últimas se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses.

Formulaciones	t = 0 h	*t = 1 mes*		*t = 2 meses*		*t = 3 meses*		*t = 6 meses*	
		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	0.019 ± 0.000	0.018 ± 0.000	0.021 ± 0.001	0.020 ± 0.001	0.019 ± 0.000	0.019 ± 0.0010
PBO4	0.018 ± 0.001	0.019 ± 0.001	0.016 ± 0.001	0.018 ± 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	0.019 ± 0.000	0.019 ± 0.001	0.020 ± 0.001	0.019 ± 0.001	0.020 ± 0.000	0.020 ± 0.001

Tabla 54. Estabilidad de los propilparabenos en las formulaciones. Identificación de los metilparabenos cuando las formulaciones se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses (confirmada por HPLC).

Formulaciones	T= 0	T = 1 mes		T = 2 meses		T= 3 meses		T= 6 meses	
		25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
182	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
126	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
PBo4	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple

Tabla 55. Estabilidad microscópica de las formulaciones. Los resultados del tamaño de partícula para cada formulación que se determina mediante microscopio óptico a 25°C durante un período de 6 meses.

Formulación	Tamaño de partícula (μM)				
	t = o	t= I mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses
182	<10	<10	<10	<10	<10
PB04	<10	<10	<10	<10	<10
126	<10	<10	<10	<10	<10

Tabla 56. Estabilidad del pH de las formulaciones. Los resultados de la prueba de pH para cada una de las formulaciones cuando estas últimas se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses. El área gris indica que no se realizó ninguna prueba.

Formulación	pH								
	t= 0	t= 1 mes		t= 2 meses		t= 3 meses		t= 6 meses	
	25°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

Tabla 57. Estabilidad macroscópica de las formulaciones. Los resultados de la prueba de apariencia macroscópica cuando las formulaciones se almacenan a 25°C durante un período de 6 meses.

Formulación	Prueba de apariencia con espátula (sólo la muestra a 25°C)					Viscosidad visual (sólo la muestra a 25°C)				
	t= 0	t= 1 mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses	t= 0	t= 1 mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses
182	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa muy brillosa y	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	muy brillosa y lisa	Alta	media-alta	media-alta	media-alta	alta

		lisa								
126	brillosa, texturada muy levemente	lisa, levemente texturada, brillosa	brillosa y lisa	levemente texturada, lustre	brillosa	media	media	media	media	baja viscosidad
PBO4	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa y lisa	brillosa y lisa	lisa, crema alto lustre	media-baja	media	media-baja	baja	baja

Tabla 58. Viscosidad de Brookfield y Bohlin. Resultados de las mediciones de la viscosidad y la reología para las formulaciones que se almacenan a 25°C durante un período de 6 meses

Nombre de la formulación	G*(Pa)	Cruce (o*)	Brookfield (cPs)					Viscosidad de Bohlin (cPs) (en base al método 3M)				
	t= 0	t= 0	t= 0	t= 1 mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses	t= 0	t= 1 mes	t= 2 meses	t= 3 meses	t= 6 meses
182	702	8,5	693067	1097000	904667	523033	273233	18050	17850	18550	16820	13691
126	**	**	430100	235066	225104	212500	105720	16783	12739	14749	10856,5	8789,5
PBO4	**	**	227600	*	*	*	*	10350	7953	5511	3550	2247

*Resultados no presentados ya que el torque se encuentra fuera de rango (debido a la baja viscosidad) para el viscosímetro de Brookfield en base a los parámetros y al huso que se utilizan para todas las demás muestras. Se investigan husos y parámetros alternativos. Sin embargo, los resultados son ampliamente diferentes en comparación con las lecturas anteriores.

Tabla 59. Identificación de 4-hidroxi imiquimod cuando las formulaciones se almacenan a 25°C y 40°C durante un período de 6 meses (confirmada por HPLC a 318 nm)

Formulaciones	t=0	t= 1 mes		t= 2 meses		t= 3 meses		t= 6 meses	
	25°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°	40°C	25°C	40°C
182	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp
PBO4	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp

PBO4	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp
126	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp	NMT 0,1% pp

Ejemplo 24

Cuatro estudios clínicos controlados por placebos, de multicentro, doble ciego, randomizados de fase 3.

En este Ejemplo 24, se proveen cuatro estudios clínicos controlados por placebos, multicentros, de doble ciego, randomizados, de fase 3 en los que se compara la eficacia y seguridad de una crema de imiquimod de 3,75% del Ejemplo 23 y una crema de imiquimod de 2,5% del Ejemplo 23 con el placebo en el tratamiento de la queratosis actínica visible o palpable típica del rostro o del cuero cabelludo con alopecia. Los individuos, determinados como elegibles durante la fase de cribaje, se randomizan en una relación de 1:1:1 para recibir ya sea la crema de imiquimod de 2,5%, la crema de imiquimod de 3,75% o la crema de placebo una vez por día durante los ciclos de tratamiento. Los estudios GW01-0702 y GW01-0704 son estudios duplicativos que investigan ciclos de tratamientos de 2 semanas, donde estos ciclos de tratamiento de 2 semanas se separan por un periodo de descanso de dos semanas (sin tratamiento), y los estudios GW01-0703 y GW01-0705 son estudios duplicativos que investigan ciclos de tratamiento de 3 semanas, donde los ciclos de tratamiento de 3 semanas están separados por un período de descanso de tres semanas (sin tratamiento). Véanse los diagramas de flujo ilustrados en la **Tabla 60** a continuación. Los criterios de entrada del estudio y los puntos finales son idénticos para los cuatro estudios. Cada estudio posee la misma duración de un período de seguimiento postratamiento en el que la variable de valoración principal en los cuatro estudios es de 8 semanas luego de la última aplicación del tratamiento. Por lo tanto, los cuatro estudios clínicos de fase 3 con dos formulaciones (cremas de imiquimod de 2,5% y 3,75%) y un estudio farmacocinético (Ejemplo 25) con una formulación de crema de imiquimod de 3,75% se realizan apra el tratamiento de queratosis actínica diagnosticada en el rostro o en el cuero cabelludo con alopecia. Véase también la ETIQUETA FINAL y la MONOGRAFÍA SOBRE EL PRODUCTO, que se presentan junto con la presente y se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Incluso, se incorpora en la presente a modo de referencia y en su totalidad los siguientes estudios identificados de la siguiente manera: (1) Patrocinada e información provista por Graceway Pharmaceuticals, LLC, estudio titulado "Safety and Effectiveness Study of Imiquimod Creams for Treatment of Actinic Keratoses [Aks]" (Estudio de seguridad y efectividad de las cremas de imiquimod para el tratamiento de la queratosis actínica [Aks], y los ensayos clínicos con número de identificación del gobierno NCT00605176; (2) Patrocinada e información provista por: Graceway Pharmaceuticals, LLC, estudio titulado "Safety and Effectiveness Study of Imiquimod Creams for Treatment of Actinic Keratoses [Aks]" (Estudio de seguridad y efectividad de las cremas de imiquimod para el tratamiento de la queratosis actínica [Aks], y los ensayos clínicos con número de identificación del gobierno NCT00603798; y (3) Patrocinada e información provista por Graceway Pharmaceuticals, LLC, estudio titulado "Follow-up Study to Evaluate Sustained Clearance Rates of Actinic Keratosis up to One Year" (Estudio de segumiento para evaluar las velocidades de eliminación sostenida de la queratosis actínica hasta un año) y los ensayos clínicos con identificación del gobierno número NCT00668733. Los cuatro estudios clínicos de fase tres con dos formulaciones (cremas de imiquimod de 2,5% y 3,75%) y el estudio farmacocinético (Ejemplo 25) se resumen de la siguiente manera:

En el ejemplo 25, se describe un estudio farmacocinético realizado bajo condiciones máximas de uso (Estudio GW01-0706) de acuerdo con lo indicado anteriormente.

Cuatro estudios clínicos de fase 3, controlados por placebos, de doble ciego y randomizados (que difieren solamente en cuanto a la duración del tratamiento y los ciclos de intervalo) se caracterizan de la siguiente manera:

1. Estudios GW01-0702 y GW01-0704 (régimen de ciclos de tratamiento de 2 semanas): dos estudios idénticos que evalúan la crema de imiquimod de 2,5%, la crema de imiquimod de 3,75% o la crema de placebo que se aplica diariamente para dos ciclos de tratamiento de dos semanas. El primer ciclo de tratamiento consta de dos semanas de tratamiento diario seguido por dos semanas sin tratamiento, y el segundo ciclo de tratamiento consta de un tratamiento diario adicional de dos semanas seguido por dos ocho semanas de un período de seguimiento de postratamiento (duración total del estudio: 14 semanas); y

2. Estudios GW01-0703 y GW01-0705 (régimen de ciclos de tratamiento de 3 semanas): dos estudios idénticos que evalúan la crema de imiquimod de 2,5%, la crema de imiquimod de 3,75% o la crema de placebo que se aplica diariamente

para dos ciclos de tratamiento de tres semanas. El primer ciclo de tratamiento consta de tres semanas de tratamiento diario seguido por tres semanas sin tratamiento y el segundo ciclo de tratamiento consta de un tratamiento diario adicional de tres semanas seguido por ocho semanas de un período de seguimiento postratamiento (duración total del estudio: 17 semanas).

Los estudios clínicos se muestran en la siguiente **Tabla 61**. Todos los cuatro estudios de fase 3 se realizan en sitios de estudio separados a los efectos de proporcionar una prueba confirmatoria independiente de la seguridad y la eficacia. Los resultados de estos estudios se evalúan y basan en los resultados de la seguridad y eficacia de los cuatro estudios.

Tabla 61: Resumen de los estudios del imiquimod para la queratosis actínica

Número de estudio/estado	Cantidad de pacientes	Tratamientos	Breve descripción del estudio/comentarios
GW01-0706	19	• Se aplican dos paquetes de 250 mg de imiquimod al 3,75% en todo el rostro o en el cuero cabelludo con alopecia todos los días durante 3 semanas	• El estudio de la farmacocinética se realiza bajo condiciones máximas de uso en individuos con AK. Estudio diseádo para demostrar condiciones de estado estable.
GW01-0702	242	• Se aplican hasta dos paquetes de 250 mg en todo el rostro o en el cuero cabelludo con alopecia • crema de imiquimod al 2,5% todos los días para dos ciclos de tratamiento de dos semanas • crema de imiquimod	• Estudio de fase 3 del régimen del ciclo de tratamiento de 2 semanas (2 semanas en tratamiento, 2 semanas sin tratamiento, seguido por dos semanas en tratamiento).

194
195

		al 3,75% todos los días para dos ciclos de tratamiento de dos semanas • Placebo todos los días para dos ciclos de tratamiento de dos semanas	• Variable de valoración principal de eliminación completa a las 8 semanas luego del tratamiento (Semana 14; Fin del estudio- EOS, por sus iniciales en inglés)
GW01-0704	237	• Los mismos tratamientos que en el Estudio 02	• Se realiza un duplicado del estudio 02 en centros de estudio independientes
GW01-0703	240	• Se aplican hasta dos paquetes de 250 mg en todo el rostro o en el cuero cabelludo con alopecia • crema de imiquimod al 2,5% todos los días para dos ciclos de tratamiento de 3 semanas • crema de imiquimod al 3,75% todos los días para dos ciclos de tratamiento de 3 semanas • Placebo todos los días para dos ciclos de tratamiento de 3 semanas	• Estudio de fase 3 del régimen de ciclos de tratamiento de 3 semanas (3 semanas de tratamiento, 3 semanas sin tratamiento seguido por 3 semanas de tratamiento). • Variable de valoración principal de eliminación completa a las 8 semanas luego del tratamiento (Semana 18; EOS)
GW01-0705	250	• Los mismos	• El duplicado del

		tratamientos queen el Estudio 03	Estudio 03 de fase 3 se realiza en centros de estudio independientes

Los cuatro estudios de fase 3 son estudios controlados por placebos, en centros múltiples, de doble ciego, randomizados que comparan la eficacia y seguridad de la crema de imiquimod al 3,75% y la crema de imiquimod al 2,5% con el placebo en el tratamiento de la queratosis actínica visible o palpable típica del rostro o del cuero cabelludo con alopecia. Los individuos que se han determinado como elegibles durante la fase de cribaje se randomizan en una relación de 1:1:1 para recibir ya sea la crema de imiquimod al 3,75%, la crema de imiquimod al 2,5% o la crema de placebo una vez por día durante los ciclos de tratmiento. Los estudios GW01-0702 y GW01-0704 investigan dos ciclos de tratamiento de 2 semanas separados por dos semanas sin tratamiento y los estudios GW01-0703 y GW01-0705 investigan dos ciclos de tratamiento de 3 semanas separados por tres semanas sin tratamiento.

Los estudios GW01-0702 y GW01-0704 se realizan concurrentemente de acuerdo con protocolos idénticos. Se randomiza un total de aproximadamente 479 individuos en una relación de 1:1:1 (aproximadamente 240 para cada brazo de tratamiento) a fin de lograr aproximadamente 450 individuos que completan el estudio. Los brazos de tratamiento son:

- crema de imiquimod al 2,5%
- crema de imiquimod al 3,75%
- crema de placebo

Los individuos elegibles para el estudio son de por lo menos 18 años de edad, con aproximaamente 5 a 20 lesiones de queratosis actínica visible o palpable típica (Ak) en un área que excedía 25 cm^2 en el rostro o en el cuero cabelludo con alopecia. La zona de tratamiento podría ser ya sea el rostro completo, con inclusión de las orejas, o bien el cuero cabelludo con alopecia, pero no ambos. Aparte del diagnóstico principal, los individuos deben gozar de buena salud general, y estar libres de condiciones que podrían exponerlos a riesgos indebidos durante los procedimientos de estudio. No deben utilizar la crema de imiquimod en el rostro o en el cuero cabelludo dentro de 1 año de la entrada al estudio ni utilizar medicaciones que pudieren interferir potencialmente dentro de los intervalos de lavado preespecificados con anterioridad a la entrada en el estudio.

El producto de estudio ciego, randomizado se utiliza en 2 ciclos de tratamiento, cada uno de los cuales tiene una duración de 2 semanas, separados por un período de 2 semanas sin tratamiento. Una vez por día durante los ciclos de tratamiento, los individuos aplican la crema de estudio en una capa delgada en toda la zona de tratamiento. Se podría aplicar un máximo de 2 paquetes (es decir, hasta 500 mg) para una dosis dada. La crema de estudio se aplica antes de las horas de sueño normales y se retira a aproximadamente 8 horas posteriores con jabón suave y agua.

Durante los 2 ciclos de tratamiento de 2 semanas, los individuos se programan para un total de 9 visitas de estudio:

- Visita 1, Cribaje
- Visita 2, Línea de base, inicio del tratamiento del ciclo 1
- Visita 3, Semana 1
- Visita 4, Semana 2, fin del ciclo 1
- Visita 5, Semana 4, Inicio del tratamiento del ciclo 2
- Visita 6, Semana 5
- Visita 7, Semana 6, Fin del ciclo 2 (Fin del tratamiento)
- Visita 8, semana 10, Seguimiento
- Visita 9, Semana 14, Fin del estudio, variable de valoración de eficacia principal

El objetivo de los estudios radica en comparar la seguridad y la eficacia de la crema de imiquimod al 2,5% y la crema de imiquimod al 3,75% contra el placebo en el tratamiento de la queratosis actínica cuando la crema se aplica una vez por día para dos ciclos de tratamiento de 2 semanas separados por un período sin tratamiento de dos semanas.

Los dos estudios adicionales de fase 3, GW01-0703 y GW01-0705 se realizan en forma concurrente de acuerdo con protocolos idénticos. Estos estudios también son ensayos controlados por placebo, en centros múltiples, de doble ciego, randomizados idénticos a los estudios pivotales en todos los respectos excpeot para la duración de los regímenes de tratamiento y las diferencias correspondientes en los programas de visita. La cantidad planeada de individuos, la metodología randomizada, los criterios de entrada, y las formulaciones de los fármacos de los estudios son los mismos que en los dos ensayos de los estudios GW01-0702 y GW01-0704 de la fase 3.

Como en el caso de los estudios GW01-0702 y GW01-0704, los productos de estudio ciego, randomizado, se utilizan en dos ciclos de tratamiento de 2 semanas, pero en GW01-0703 y GW01-0705, los ciclos de tratamiento son de tres semanas de duración, separados por un período de 3 semanas sin tratamiento.

Durante los dos ciclos de tratamiento de tres semanas, los individuos se programan ara un total de 11 visitas de estudio:

- Visita 1, cribaje
- Visita 2, línea de base, inicio del tratamiento del ciclo 1
- Visita 3, semana 1
- Visita 4, semana 2
- Visita 5, semana 3, fin del ciclo 1
- Visita 6, semana 6, inicio del tratamiento del ciclo 2
- Visita 7, semana 7
- Visita 8, semana 8
- Visita 9, semana 9, fin del ciclo 2 (fin del tratamiento)
- Visita 10, semana 13, seguimiento
- Visita 11, semana 17, fin del estudio; variable de valoración de la eficacia principal

Por lo tanto, se realizan dos pares de 2 estudios idénticos de fase 3 (cuatro estudios) sobre la eficacia y la seguridad de cuatro y seis semanas de tratamiento con las formulaciones de imiquimod para la queratosis actínica. Véase la **Tabla 62**. Cada par evalúa un régimen de tratamiento diferente y cada estudio individual contiene dos concentraciones de imiquimod, es decir las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% con comparaciones con el placebo (doble ciego).

Tabla 62. Cuatro ensayos clínicos

2x2x2 semanas	• GW01-0702		
	• 2,5%	{N=81)	L2
	• 3,75%	{N=81)	H2
	• Vehículo	{N=80)	V
3x3x3 semanas	• GW01-0705		
	• 2,5%	(N=82)	L3
	• 3,75%	(N=82)	H3
	• Vehículo	(N=82)	V

El diseño del estudio se resumen en la Tabla 63. Diseños de los estudios a continuación.

Tabla 63. Diseños de los estudios

2 ciclos + 8 semanas de seguimiento

Ciclo 1		**Ciclo 2**	
TX diario	Sin TX Período de descanso	TX diario	Sin TX Seguimiento
2 o 3 semanas	2 o 3 semanas	2 o 3 semanas	8 semanas- La variable de valoración se determina al finalizar la semana 14 para el estudio de 2x2x2 o en la semana 17 para el estudio de 3x3x3.

Por el contrario, el régimen de tratamiento aprobado por la FDA para tratar la queratosis actínica con la crema de imiquimod aldara® 5% es de dos veces por semana durante 16 semanas y la variable de valoración se determina al finalizar la semana 24.

Los criterios clave de entrada para estos cuatro estudios son los siguientes: (1) 18 años de edad o mayor; (2) 5-20 AK en la zona de tratamiento; (3) el área de tratamiento excede de 25 cm^2; y (4) el área de tratamiento es el rostro completo o el cuero cabelludo con alopecia, pero no ambos. Como referencia histórica, el área de tratamiento aprobado por la FDA para la crema de imiquimod Aldara® 5% es de 25 cm^2 y la cantidad de lesiones de AK tratadas en la zona de tratamiento es generalmente de 4 y 8.

Las medidas clave de eficacia para estos cuatro estudios son una reducción de las lesiones de AK desde la línea de base hasta el final del estudio (Semana 14 o 17):

- Principal: eliminación completa (sí/no)*

• Secundaria: reducción de por lo menos 75% en la cantidad de lesiones de AK (eliminación parcial sí/no)*

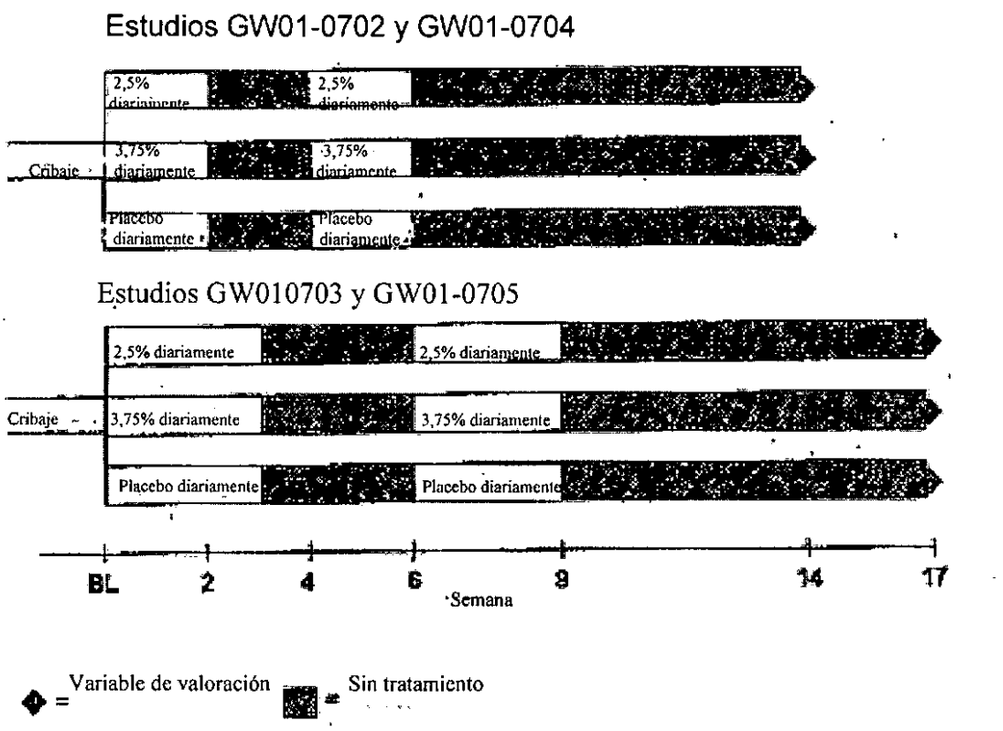
• Secundaria: porcentaje de reducción en la cantidad de lesiones de AK analizada como variable continua

* Todas las lesiones de AK que se eliminan con inclusión de las lesiones subclínicas que recién surgen.

El protocolo para los dos pares de estudios idénticos de fase tres (4 estudios) incluye: (1) se permiten períodos de descanso voluntarios de cualquier duración durante los ciclos de tratamiento; (2) los individuos mantienen el programa de estudio original independientemente de los períodos de descanso o dosis perdidas; y (3) los individuos aplican la formulación de imiquimod en el Ciclo 2 independientemente de la eliminación en el ciclo 1.

Los diagramas de flujo de los estudios se ilustran en la siguiente **Tabla 64**:

Tabla 64. Diagramas de flujo de los estudios



La suma de LSR AUC se define de la siguiente manera:

(1) LRS (escala de 0-3)

- Eritema
- Edema
- Supuración/exudación

- Escarificación/costra
- Escamación/descascaramiento/sequedad
- Erosión/ulceración*

(2) AUC_{suma}

-Suma de puntajes de LSR individuales

- Duración del sobreestudio (14 o 17 semanas; incluye 4 o 6 semanas en tratamiento)

*Escala de 0-2

La población del estudio se resume en la **Tabla 65**. La población se indica a continuación de la siguiente manera:

(1) 969 individuos con AK enrolados en los 4 estudios;

(2) 646 individuos se randomizan para la crema de imiquimod activa:

- 160 para la crema de imiquimod al 2,5%, ciclos de 2 semanas;
- 160 para la crema de imiquimod al 3,75%, ciclos de 2 semanas;
- 164 para la crema de imiquimod al 2,5%, ciclos de 3 semanas;
- 162 para la crema de imiquimod al 3,75%, ciclos de 3 semanas; y

(3) Los individuos se enrolan en 51 sitios distribuidos geográficamente en los Estados Unidos, donde:

- La cantidad media de individuos enrolados por sitio: 18
- Rango: 2 a 34.

Tabla 65. Población

	L2 2,5% 2 sem. (N= 160)	H2 3,75% 2 sem. (N= 160)	L3 2,5% 3 sem. (N= 164)	H 3,75% 3 sem. (N= 162)	V Vehículo (N = 323)
Edad, media (Rango)	64 (39-90)	64 (36-89)	66 (33-87)	64 (40-90)	64 (37-89)
Sexo, % masculino	79	83	78	76	82
Raza	100	100	100	99	99

201

202

% blanca					
Área de tratamiento, % rostro/ cuero cabelludo	73/27	76/2	70/30	71/2	75/25
Tipo de piel, % I, II, y III	84	87	88	90	86
Conteo de la línea de base, media/mediana	10,9/10,0	11.0110.0	10,6/10,0	11,1/9,0	10,8/10,0

Se establece un resumen de la exposición a los fármacos y el cumplimiento en la **Tabla 66** Exposición a los fármacos/cumplimiento a continuación.

Tabla 66. Exposición a los fármacos/cumplimiento

	L2 2,5% 2 semanas (N= 160)	H2 3,75% 2 semanas (N= 160)	L3 2,5% 3 semanas (N= 164)	H 3,75% 3 semanas (N = 162)	V Vehículo (N= 323)
Cantidad promedio de paquetes utilizados por aplicación	1,71	1,62	1,68	1,67	1,70
Cantidad (%) de individuos no cumplidores	2 (1,3)	9, (5,6)	69 (3,7)	9 (5,6)	14 (4,4)

Los siguientes resultados de la eficacia y seguridad se observan e informan en las Figuras **1-24 y 51-52**:

(1) Todos los grupos de tratamiento activos muestran diferencias estadísticamente significativas respecto del vehículo en todas las medidas de eficacia; y

(2) No existen diferencias consistentes estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento de 2,5% y 3,75% (*) dentro de cada uno de los estudios;

*La eliminación parcial es significativamente diferente entre L2 y H2 en el estudio de GW01-0704, pero no en el estudio de GW01-0702;
*Porcentaje de reducción entre L2 y H2 en el estudio de PP GW01-0704 y en el estudio de PP GW01-0702, no en la población de ITT.
*Porcentaje de reducción entre L3 y H3 en el estudio de PP GW01-0705, no en la población de ITT y no en el estudio de GW01-07023.

Las poblaciones de análisis primarios se definen prospectivamente para el análisis. La población principal que se analizará para determinar la eficacia y seguridad es la población "Intentar para Tratar" ("ITT" por sus iniciales en inglés), que incluye todos los individuos aleatorios. La población "Por Protocolo" ("PP", por sus iniciales en inglés) incluye los individuos que completan el estudio sin ninguna violación del protocolo. Los individuos quedan excluidos de la población PP si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- Incumplimiento con los criterios de inclusión/exclusión
- Toma de medicaciones/tratamientos restringidos
- No adherencia al programa de visitas
- Incumplimiento con el tratamiento de estudio

Los investigadores determinan el área de tratamiento para los estudios en la línea de base (ya sea, todo el rostro o (the Baldung scalp, pero no ambos). Se instruye a los individuos a que se apliquen una delgada capa de la medicación en estudio en la zona de tratamiento, hasta dos paquetes (hasta 500 mg) de producto, evitando las zonas perioculares, labios y narinas. Los individuos regresan a las visitas clínicas durante el transcurso del estudio a los efectos de determinar las mediciones de la eficacia y seguridad.

Las lesiones de queratosis actínica surgen en un antecedente de piel dañada por UV y, por ende, se producen generalmente en zonas extensas o en un campo de piel expuesta al sol. Las cremas se aplican sobre todo el rostro o en el cuero cabelludo con alopecia, y no sólo en las 5-20 lesiones individuales requeridas para la entrada del estudio. La aplicación en todo el rostro o en el cuero cabelludo con alopecia proporciona una indicación clara a los individuos sobre la zona que se ha

de tratar sin referencia a la ubicación exacta de las lesiones. Adicionalmente, la aplicación en todo el rostro o cuero cabelludo con alopecia posee el potencial de tratar lesiones incipientes o subclínicas. Se utilizan dos concentraciones de crema de imiquimod (2,5% y 3,75%) y se comparan con el placebo para cada régimen de estudio, lo cual permite una comparación directa de las concentraciones para determinar los resultados del estudio.

De acuerdo con lo expuesto precedentemente, se eligen ciclos de tratamiento de dos o tres semanas para estos estudios de fase tres. Se observa que la cantidad mesurable de individuos que reciben la crema de imiquimod al 5% dos o tres veces por semana, toman períodos de descanso generalmente en la 4-6 semana de terapia. La necesidad de períodos de descanso generalmente es precedida por un aumento en las ~2-3 semanas de los signos y síntomas de reacciones locales de la piel. El tratamiento por ciclos (dos ciclos de tres veces semanales para cuatro semanas consecutivas) reduce pero no erradica la necesidad de los períodos de descanso entre los individuos. Los estudios actuales de la fase tres investigan la dosis diaria (durante dos o tres semanas) seguido por un intervalo de dos o tres semanas sin tratamiento antes de repetir otro ciclo de tratamiento de dos o tres semanas. Se espera que este "período sin tratamiento" suceda luego de la aparición inicial de los signos y síntomas que anuncian el inicio de los efectos farmacodinámicos del tratamiento de imiquimod.

Se instruye a los sujetos para que se apliquen la crema durante un segundo ciclo de tratamiento, independientemente del grado de eliminación de la lesión con el ciclo de tratamiento inicial. Ello concuerda con el inserto del paquete actual Aldara®, que indica 16 semanas completas de tratamiento, independientemente de la respuesta de tratamiento de ese momento. El uso de dos ciclos de tratamiento permite un punto de evaluación uniforme para todos los sujetos a las 8 semanas luego de la terminación del segundo ciclo de tratamiento, independientemente de la respuesta de tratamiento inicial. Se anticipa que el curso de tratamiento de dos ciclos poseerá un efecto beneficioso sobre las lesiones "subclínicas". Los estudios anteriores sugieren que estas lesiones pueden tornarse visibles aproximadamente a las dos semanas del curso de tratamiento. Un segundo ciclo de tratamiento posee el potencial de tratar tanto las lesiones de AK residuales clínicamente evidentes como también cualquier lesión subclínica.

Todas las lesiones se cuentan en las visitas del estudio para derivar en variables de valoración de eficacia primaria (eliminación completa) y dos secundarias (Eliminación parcial; porcentaje de reducción de AK). Para cumplir con la variable

de valoración primaria de Eliminación Completa, fue necesario que los individuos no presentaran ninguna de las lesiones en la zona de tratamiento, independientemente de si esas lesiones se habían identificado en la línea de base o posteriormente.

La variable de la eficacia primaria consiste en el estado del individuo con respecto a la eliminación completa de las lesiones de AK al final del estudio (EOS; 9 semanas luego de la última dosis programada). Las visitas de EOS se realizaron en la semana 14 para los estudios GW01-0702/GW01-0704 y en la semana 17 para los estudios GW01-0703/GW01-0705. La eliminación completa se definió como la ausencia de lesiones de AK clínicamente visibles o palpables en la zona de tratamiento.

Las variables secundarias de la eficacia son las siguientes:

- Estado del individuo con respecto a la eliminación parcial de las lesiones de AK en EOS, definida como al menos aproximadamente una reducción del 75% en la cantidad de lesiones de AK en la zona de tratamiento comparada con la línea de base;
- Porcentaje de cambios (reducciones) a partir de la línea de base hasta EOS en los conteos del investigador de las lesiones de AK.

Los métodos estadísticos para determinar los análisis de eficacia son los mismos en todos los cuatro estudios de la Fase 3.

Los análisis de eficacia se realizan en la población de ITT y en la población PP. Para la variable de eficacia primaria, se realizan imputaciones para los datos faltantes con el uso de la última observación realizada (LOCF, análisis principal), tomando todas las observaciones faltantes como fracasos (análisis de la sensibilidad), y con el uso de los casos observados solamente (análisis de apoyo). El análisis de la población PP utiliza solamente los casos que se observan. Para el análisis de las variables de eficacia secundaria, solamente se utiliza el método LOCF para la población ITT, y solamente los casos que se observan par ala población PP. Todos los datos de las visitas interim (antes de la finalización de EOS/temprana) se analizan en sus puntos de tiempo nominales.

La ventana de visitas permitida en EOS es cualquier momento más de 42 días luego de la fecha de la última dosis (o último descanso). Los individuos sin ninguna visita EOS son excluidos de la población PP. En la población TT, los individuos sin una visita EOS en ventana se analizan con el uso del LOCF.

Todas las comparaciones de pares del tratamiento activo contra el placebo se realizan con el procedimiento de Bonferroni modificado de Hochberg. Si alguna de

las pruebas es significativa a un nivel de significancia de 0,025, entonces la prueba se considera significativa. De lo contrario, si ambas pruebas son significativas a 0,05, entonces ambas pruebas se consideran significativas. Los grupos de tratamiento de imiquimod 3,75% y 2,5% se comparan entre sí en el nivel 0,05 de significancia si se halla que al menos uno de estos grupos de tratamiento es diferente del placebo con el uso de la prueba de Hochberg.

De esta manera, las velocidades de eliminación completa, las velocidades de eliminación parcial, el cambio de los conteos de las lesiones de AK desde la línea de base, y el porcentaje de cambio de los contenos de lesiones de AK desde la línea de base se analizan mediante las estadísticas de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), estratificando en el centro.

Si se halla que al menos uno de los brazos activos es superior al placebo en la variable de eficacia primaria de la eliminación completa, la variable secundaria de eficacia de la eliminación parcial se compara entre cada uno de los brazos activos y el placebo mediante el procedimiento de Bonferroni modificado de Hochberg. Si la variable secundaria de eficacia de eliminación parcial se halla superior al placebo en cualquiera de los grupos de tratamiento activo, entonces se somete a prueba la variable secundaria de eficacia del porcentaje de reducción. Las variables terciarias de eficacia se prueban sin ajustar la multiplicidad en el nivel nominal de 5%.

A los efectos de obtener por lo menos 6 individuos por centro por grupo de tratamiento, los centros de investigación que proporcionan menos de 18 individuos se combinan en orden de proximidad geográfica. La composición exacta de estos "centros de análisis" se determina y documenta antes de breaking the study blind. La estratificación para los análisis de CMH se basa en los centros de análisis, no en los centros de investigación reales.

En el análisis primario de velocidad de eliminación completa, se prueba la estadística Ereslow-Day en el nivel del 10% para la heterogeneidad de las relaciones odds en los centros de análiss. Al hallazgo de la significancia estadística de esta prueba, siguen los análisis exploratorios para caracterizar la fuente de la heterogenidad.

La variable primaria de eficacia se resume sin prueba estadística mediante el éxito de la frecuencia, por el centro investigador, el centro de análisis, el género, la edad, el subgrupo, subgrupo por tipo de piel, por subgrupo de conteo de lesiones de la línea de base, y por zona de tratamiento (rostro o cuero cabelludo con alopecia).

Los individuos que muestran un mayor cantidad de lesiones de AK en cualquier momento luego de la línea de base en comparación con el conteo de lesiones de la línea de base son de particular interés dado que las nuevas lesiones pueden representar lesiones subclínicas que se encuentran presentes pero no observadas en la visita de la línea de base. La proporción de individuos que muestran nuevas lesiones mientras se encuentran en tratamiento se presentan por grupo de tratamiento, y la variable primaria de eficacia se resume en este subgrupo de individuos.

Todas las medidas de seguridad se analizan con el conjunto de datos de ITT. La seguridad se estima mediante la recolección de sucesos adversos que se caracterizan completamente en cuanto a la intensidad, gravedad y relación con el fármaco de estudio. Adicionalmente, las reacciones locales de la piel son sucesos adversos anticipados relacionados con la actividad farmacodinámica del fármaco. Por lo tanto, el investigador evalúa las LSR en cada visita del estudio. El investigador clasifica seis LSR (eritema, edema, supuración/exudación, escamación/ descascaramiento/ sequedad, escarificación/formación de costras, y erosión/ulceración) en cada visita del estudio sobre una escala de 0-3 (excepto la erosión/ulceración clasificadas entre 0-2). Se recogen los datos relacionados con los períodos de descanso. Se recogen los signos vitales y los datos de laboratorio preestudio o en la línea de base y al finalizar el estudio.

Los eventos adversos (AE) se codifican con el uso de la terminología del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Diccionario médico para actividades reguladoras). Los AE emergentes con el tratamiento se resumen para cada grupo de tratamiento por la incidencia general de por lo menos un evento, inicidencia por la clase de órgano del sistema, y la incidencia por la clase de órgano del sistema y el término preferido. Los AE emergentes en el tratamiento se resumen también en cuanto a la gravedad, y por la relación con el producto en estudio. La incidencia de AE se resume por género, subgrupo de edad, subgrupo de tipo de piel, subgrupo de conteo de lesiones de la línea de base, y por ubicación de la zona de tratamiento (rostro o cuero cabelludo con alopecia). Los AE graves y las discontinuaciones debidos a los AE se mencionan por individuo.

La intensidad de cada tipo de reacción local de la piel (LSR) (eritema, edema, supuración/exudación, escamación/descascaramiento/sequedad, escarificación/formación de costras y erosión/ulceración) y la reacción más intensa (poslínea de base) apra cada tipo se resumen por conteos de frecuencia y puntajes medios por grupo de tratamiento y visita de estudio. Un puntaje de suma

de LSR se computa en cada visita de estudio y se calculan 3 zonas bajo la curva (AUC, en días), desde la línea de base hasta el comienzo del ciclo de tratamiento 2, desde el comienzo del ciclo de tratamiento 2 hasta el fin del estudio (EOS), y desde la línea de base hasta el EOS. Estos valores se comparan en pares entre los grupos de tratamiento con el uso de las diferencias menos significativas de Fisher en el análisis de variaciones de 1 modo (grupo de tratamiento).

El número y el porcentaje por grupo de tratamiento de individuos que requieren un período de descanso (1 o más, por ciclo de tratamiento o total) se analizan con estadísticas CMH. Un análisis similar resumió la cantidad y el porcentaje de individuos por grupo de tratamiento (1) que requieren un período de descanso en ambos ciclos de tratamiento, (29 que requieren un período de descanso en el ciclo 1 solamente, y (3) que requieren un período de descanso en el ciclo 2 solamente. La cantidad de días de dosificación perdidos debido a los períodos de descanso y la cantidad de días de dosificación antes de comenzar el primer período de descanso se analizan con métodos de CMH no paramétricos para cada ciclo de tratamiento y en total.

Se realiza una lista de los valores clínicos del laboratorio y se tabulan los conteos de la frecuencia en cambios de estado de alerta.

Los resultados preliminares de cada uno de los estudios clínicos de la fase 3 se resumen en las secciones siguientes, con los resultados de los estudios idénticos en pares (GW01-0702/GW01-0704 y GW01-0703 y GW01-0705 presentados uno al lado del otro). En general, un total de 969 individuos se enrolan en los cuatro estudios de fase 3. Cincuenta y un sitios independientes en los Estados Unidos enrolaron individuos en los estudios de la fase 3. La cantidad de individuos que se incluyen en los conjuntos de datos de ITT se tabulan en la **Tabla 67**.

Tabla 67. Cantidad de individuos incluidos en los conjuntos de datos de ITT

Estudio	3,75% IMIQ	2,5%I MIQ	Placebo	General
GW01-0702	81	81	80	242
GW01-0704	79	79	79	237
Estudios de regímenes de ciclos de tratamiento de 2 semanas combinados	160	160	159	479

Estudio	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Placebo	General
GW01-0703	80	82	78	240
GW01-0705	82	82	86	250
Estudios de regímenes de ciclos de tratamiento de 3 semanas combinados	162	164	164	490

Estudios de los ciclos de tratamiento de dos semanas

Los datos preliminares de los estudios de los ciclos de tratamiento de dos semanas (GW01-0702 y GW01-0704) se presentan a continuación.

La disposición de los individuos para los estudios GW01-0702 y GW01-0704 se tabula en la **Tabla 68**.

Tabla 68: Disposición de los individuos; estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas

	GW01-0702			GW01-0704		
	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Placebo	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Placebo
Cantidad total de individuos , n (%) randomizados	81	81	80	79	79	79
Estudio completado[a]	78 (96,3)	74 (91,4)	75 (93,8)	76 (96,2)	75 (94,9)	75 (94,9)
Estudio discontinuado	3 (3,7)	7 (8,6)	5 (6,3)	3 (3,8)	4 (5,1)	4 (5,1)
Razones de la interrupción del estudio, n (%[b])						
Razones de seguridad (AE)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,5)	0	1 (1,3)	1 (1,3)
Solicitud del	0	0	0	0	0	0

investigador						
Solicitud del individuo (no AE)	1 (1,2)	3 (3,7)	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,5)
Incumplimiento	0	0	0	0	1 (1,3)	0
Uso de terapia concomitante	0	1 (1,2)	0	0	0	1 (1,3)
Perdido hasta el seguimiento	1 (1,2)	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0 (0,0)
Otros (no AE)	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0

AE = evento adverso; IMIQ= imiquimod

a: Incluye los individuos que completan ambos períodos de tratamiento y el período de seguimiento postratamiento

b: Porcentaje de población randomizada

La demografía de los individuos para cada estudio se tabulan en la **Tabla 69**, y la cantidad de lesiones de AK de la línea de base para cada estudio se tabulan en la **Tabla 70**.

Tabla 69: Resumen demográfico- Estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas; población de ITT

	GW01-0702			**GW01-0704**		
	2,5% IMIQ (N= 81)	3,75% IMIQ (N= 81)	Placebo (N= 80)	2,5% IMIQ (N= 79)	3,75% IMIQ (N= 79)	Placebo (N= 79)
Edad en años						
Media ± DE	63,7 ± 10,7	63,8 ± 11,1	63,6 ± 8,3	65,0 ± 10,3	55,3 ± 10,00	65,0 ± 9,5
Mediana	63,3	63,9	63,4	64,4	65,3	63,7
Mínima, máxima	43,8, 88,7	36,5, 89,8	42,7, 83,1	39,6, 90,0	36,3, 86,4	46,4, 89,1
Sexo, n (%)						

Masculino	59 (72,8)	69 (85,2)	70 (87,5)	68 (86,1)	63 (79,7)	70 (75,9)
Femenino	22 (27,2)	12 (14,8)	10 (12,5)	11 (13,9)	16 (20,3)	19 (24,1)
Raza, n (%)						
Blanca	81 (100)	81 (100)	80 (100)	79 (100)	79 (100)	78 (98,7)
No blanca	0	0	0	0	0	1 (1,3)
Etnia, n (%)						
Hispánica	4 (4,9)	5 (6,2)	5 (6,3)	0	1 (1,3)	0
No hispánica	77 (95,1)	76 (93,8(	75 (93,8)	79 (100)	78 (98,7)	79 (100)
Tipo de piel de Fitzpatrick, n (%)						
I	9 (11,1)	5 (62,)	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)
Ubicación del área de tratamiento, n (%)						
Rostro	61 (75,3)	66 (81,5)	60 (75,0)	56 (70,9)	55 (69,9)	59 (74,7)
Cuero cabelludo con alopecia	20 (24,7)	15 (18,5)	20 (25,0)	23 (29,1)	24 (30,4)	20 (25,3)

DE: desvío estándar; IMIQ= imiquimod

Tipo de piel de Fitzpatrick: 1 = se quema fácilmente, nunca se tuesta; II= se quema fácilmente, tostados mínimos con dificultad; III= se quema moderadamente, se tuesta moderadamente y de manera uniforme; IV = se quema mínimamente, se tuesta moderadamente y en forma pareja; V= se quema raramente, se tuesta profusamente; VI= nunca se quema, se tuesta profusamente.

Tabla 70: Lesiones de queratosis actínica en la línea de base - Estudios de regímenes de ciclos de tratamiento de dos semanas; población de ITT

	GW01-0702			GW01-0704		
Valores de la línea de base	2,5% IMIQ (N=81)	3,75% IMIQ (N=81)	Placebo (N=80)	2,5% IMIQ (N=79)	3,75%. IMIQ (N=79)	Placebo (N=79)
Media (DE)	11,11 (4,42)	10,89 (4,90)	11,74 (4,77)	10,77 (4,44)	11,16 (4,81)	10,82 (4,64)
Medianos	10	9	10	10	11	10
Mínimos, Máximos	5,20	5,20	5,20.	5,20	5,29	5,20
Valor *P* contra el Placebo[a]	0,376	0,256	NA	0,864	0,542	NA
Valor P contra la crema de imiquimod de 3,75%[a]	0,818	NA	NA	0,688	NA	NA

DE= Desvío estándar

[a] Los valores P son de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, son estratificados por el centro investigador, tomando 2 grupos de tratamiento por vez.

Los individuos de los estudios GW01-0702 y GW01-0704 cumplen con la administración de la medicación de los estudios; más del 91% de los individuos cumplen con el régimen de dosificación. El cumplimiento se define como la aplicación de más de 75% de las dosis indicadas. Los días de "descanso" se consideran días de aplicación.

Los resultados de la eficacia primaria y secundaria para los estudios GW01-0702 y GW01-0704 se presentan en las **Tablas 71, 72 y 73**. La variable de eficacia

primaria es la velocidad de eliminación completa al finalizar el estudio (Semana 14). Las variables de eficacia secundaria son la velocidad de la eliminación parcial (reducción de por lo menos 75% en las AK de la línea de base) al finalizar el estudio, y el porcentaje del cambio desde la línea de base hasta el fin del estudio en los conteos de las lesiones de AK realizados por el investigador. Ambos brazos de tratamiento activo demuestran una mayor eficacia que el placebo, lo cual es estadísticamente significativo para las variables de valoración primarias y secundarias.

Tabla 71. Velocidades de eliminación completa de ITT (LOCF) en el fin del estudio para los estudios de los regímenes de ciclos de tratamiento de dos semanas individuales

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

Tabla 72. Velocidades de eliminación parcial de ITT (LOCF) en el fin del estudio para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas individuales

Estudio-	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Placebo
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)
Combinados	59,4% (95/160)	48,1 % (77/160)	22,6% (36/159)

Tabla 73. Porcentaje medio de cambio de ITT (LOCF) desde la línea de base en el conteo de lesiones de AK en el fin del estudio para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas individuales

Estudio	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Placebo

GW01-0702	-72,7%	-60,0%	-21,1%
GW01-0704	-90,9%	-76,5%	-30,0%
Combinados	-81,8%	-71,8%	-25,0%

Las velocidades de incidencia para los parámetros de seguridad seleccionados para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas combinados se muestran en la **Tabla 74**.

Tabla 74. Resumen de las velocidades de incidencia para los parámetros de seguridad seleccionados (Estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de 2 semanas combinados)

	3,75% IMIQ (N=160)	2,5% IMIQ (N=160)	Placebo (N=159)
Estudio discontinuado prematuramente debido a razones de seguridad, n (%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)	3 (1,9%)
AE relacionados con el tratamiento, n (%)	31 (19,4%)	19 (11,9%)	4 (2,5%)
Períodos de descanso, n (%)	17 (10,6%)	11 (6,9%)	0(0%)

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes se muestran en la siguiente **Tabla 75**.

Tabla 75. Incidencia de los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes* (Estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de 2 semanas combinados)

Término de la MedDRA	IMIQ 3,75% (N= 160)	IMIQ 2,5% (N= 160)	Placebo (N = 159)
Prurito en el sitio de aplicación	7 (4,4%)	6 (3,8%)	1 (0,6%)
Dolor en el sitio de aplicación	5 (3,1%)	2 (1,3%)	0%
Irritación en el sitio de aplicación	5 (3,1%)	4 (2,5%)	0%
Fatiga	4 (2,5%)	0%	0%

Dolor de cabeza	4 (2,5%)	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Mareos	3 (1,9%)	0%	0%
Linfadenopatía	3 (1,9%)	3 (1,9%)	0%
Náuseas	3 (1,9%)	1 (0,6%)	0%
Pirexia	2 (1,3%)	0%	0%
Hinchazón en el sitio de aplicación	2 (1,3%)	0%	0%
Artralgia	2 (1,3%)	0%	0%
*>1% en el grupo de tratamiento con imiquimod 3,75%			

Para cada estudio de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas, las LSR aparecen como dependientes de las dosis. Las AUC combinadas de los puntajes de las LSR_{suma} son 272, 242, y 140 para los grupos de tratamiento con imiquimod al 3,75%, imiquimod al 2,5% y el placebo, respectivamente. El eritema es la LSR más intensa durante los ciclos de tratamiento y en promedio todas las LSR regresan a la línea de base en el primer ciclo de observación postratamiento (dentro de dos o cuatro semanas, luego de los ciclos 1 y 2, respectivamente). La incidencia combinada del eritema grave es 26,3%, 14,4% y 0% para los grupos de tratamiento con imiquimod al 3,75%, imiquimod al 2,5% y el placebo, respectivamente.

Hubo 12 individuos con 15 eventos adversos graves informados en los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas, de los cuales uno de los eventos adversos graves para uno de los individuos se considera relacionado con el tratamiento (diarrea con náuseas secundarias/fatiga informados en el grupo de tratamiento de 3,75%).

En los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de dos semanas, ambas cremas de imiquimod, de 2,5% y 3,75%, demuestran una eficacia sustancial para el tratamiento de la AK que es en forma concordante significativamente mayor que la crema de placebo, con una tendencia hacia una mayor eficacia en el grupo de 3,75%. Ambos productos fueron bien tolerados como lo prueban las medidas de los eventos adversos, la capacidad de los individuos para permanecer en el estudio, la incidencia de los períodos de descanso, y el cumplimiento con el régimen de estudio. Ambos productos activos resultan en aumentos en las reacciones de la piel contra la crema de placebo. Para ambas cremas activas, la LSR se reduce rápidamente con la compleción de

cada ciclo de tratamiento y estas LSR se asocian con relativamente pocas reacciones en el sitio de aplicación informadas.

Estudios de los ciclos de tratamiento de tres semanas

Los datos preliminares de los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas (GW01-0703 y GW01-0705) se presentan de la siguiente manera.

La disposición de los individuos para los estudios GW01-0703 y GW01-0705 se tabula en la **Tabla 76**.

Tabla 76. Disposición de los individuos; estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas

	GW01-0703			GW01-0705		
	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Placebo	2,5% IMIQ	3,75% IMIQ	Placebo
Cantidad total de individuos , n (%) randomizados	82	80	78	82	82	86
Estudio completado[a]	77 (93,9)	76 (95,0)	73 (93,6)	80 (97,6)	76 (92,7)	81)94,2)
Estudio discontinuado	5 (6,1)	4 (5,0)	5 (6,4)	2 (2,4)	6 (7,3)	5 (5,8)
Razones de la interrupción del estudio, n (%[b])						
Razones de seguridad (AE)	1 (1,2)	2 (2,5)	0	1 (1,2)	2 (2,4)	1 (1,2)
Solicitud del investigador	0	0	0	0	0	0
Solicitud del individuo (no AE)	3 (3,7)	2 (2,5)	4 (5,1)	0	0	0
Incumplimiento	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0	0

Uso de terapia concomitante	0	0	0	0	0	0
Perdido hasta el seguimiento	0	0	0	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
Otros (no AE)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,5)

AE = evento adverso; IMIQ= imiquimod

a: Incluye los individuos que completan ambos períodos de tratamiento y el período de seguimiento postratamiento

b: Porcentaje de población randomizada

La demografía de los individuos para cada estudio se tabulan en la **Tabla 77** y la cantidad de lesiones de AK de la línea de base para cada estudio se tabula en la **Tabla 78**.

Tabla 77. Resumen demográfico- estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas; población de ITT

	GW01-0703			**GW01-0705**		
	2,5% IMIQ (N= 82)	3,75% IMIQ (N= 80)	Placebo (N= 78)	2,5% IMIQ (N= 82)	3,75% IMIQ (N= 82)	Placebo (N= 86)
Edad en años						
Media ± DE	65,70 ± 10,4	64,5 ± 10,8	63,0 ± 10,1	66,4 ± 10,0	64,1 ± 9,7	64,4 ± 11,5
Mediana	66,7	64,0	63,6	65,9	63,7	65,8
Mínima, máxima	33,3, 84,2	40,3, 85,5	39,8, 83,8	45,4, 87,3	41,6, 90,9	37,9, 87,0
Sexo, n (%)						
Masculino	62 (75,6)	63 (78,8)	63 (80,8)	66 (80,5)	60 (73,2)	72 (83,7)
Femenino	20 (24,4)	17 (21,3)	15 (19,2)	16 (19,5)	22 (26,8)	14 (16,3)
Raza, n (%)						

Blanca	82 (100)	78 (97,5)	77 (98,7)	82 (100,0)	82 (100,00)	86 (100,0)
No blanca	0	2 (2,5)	1 (1,3)	0	0	0
Etnia, n (%)						
Hispánica	2 82,4)	1 81,3)	0 (0,0)	6 (7,3)	6 (7,3)	6 (7,0)
No hispánica	80 (97,6)	79 (98,8)	78 (100)	76 (92,7)	76 (92,7)	80 (93,0)
Tipo de piel de Fitzpatrick, 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)
Ubicación del área de tratamiento, n (%)						
Rostro	63 (76,8)	54 (67,5)	60 (76,9)	52 (63,4)	61 (74,4)	62 (72,1)
Cuero cabelludo con alopecia	19 (23,2)	26 (32,5)	18 (23,1)	30 (36,6=)	21 (25,6)	24 (27,9)

DE: desvío estándar; IMIQ= imiquimod

Tipo de piel de Fitzpatrick: 1 = se quema fácilmente, nunca se tuesta; II= se quema fácilmente, tostados mínimos con dificultad; III= se quema moderadamente, se tuesta moderadamente y de manera uniforme; IV = se quema mínimamente, se tuesta moderadamente y en forma pareja; V= se quema raramente, se tuesta profusamente; VI= nunca se quema, se tuesta profusamente.

Tabla 78. Lesiones de queratosis actínica en la línea de base - estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas; población de ITT

	GW01-0703			GW01-0705		
Valores de la línea de base	2,5% IMIQ (N= 82)	3,75% IMIQ (N= 80)	Placebo (N= 78)	2,5% IMIQ (N= 82)	3,75%. IMIQ (N= 82)	Placebo (N= 86)
Media (DE)	10,74 (4,45)	11,99 (5,47)	11,24 (4,70)	10,43 (4,05)	10,26 (4,12)	9,49 (3,67)
Medianos	10	11	10	9	9	8
Mínimos, Máximos	5, 20	5, 23	5, 20	5, 20	5, 20	5, 20
Valor *P* contra el Placebo[a]	0,408	0,359	NA	0,094	0,197	NA
Valor P contra la crema de imiquimod de 3,75%[a]	0,113	NA	NA	0,776	NA	NA

DE= Desvío estándar

[a] Los valores P son de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, son estratificados por el centro investigador, tomando 2 grupos de tratamiento por vez.

Los individuos de los estudios GW01-0703 y GW01-0705 cumplen con la administración de la medicación de los estudios; más del 92% de los individuos cumplen con el régimen de dosificación. El cumplimiento se define como la aplicación de más de 75% de las dosis indicadas. Los días de "descanso" se consideran días de aplicación.

Los resultados de la eficacia primaria y secundaria para los estudios GW01-0703 y GW01-0705 se presentan en las **Tablas 79, 80 y 81**. La variable de eficacia primaria es la velocidad de eliminación completa al finalizar el estudio (Semana 17). Las variables de eficacia secundaria son la velocidad de la eliminación parcial (reducción de por lo menos 75% en las AK de la línea de base) al finalizar el estudio, y el porcentaje del cambio desde la línea de base hasta el fin del estudio

en los conteos de las lesiones de AK realizados por el investigador. Ambos brazos de tratamiento activo demuestran una mayor eficacia que el placebo, lo cual es estadísticamente significativo para las variables de valoración primarias y secundarias.

Tabla 79: Velocidades de eliminación completa de ITT (LoCF) al finalizar el estudio para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas individuales

Estudio	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Placebo
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)
Combinados	34,0% (55/162)	25% (41/164)	5,5% (9/164)

Tabla 80. Velocidades de eliminación parcial de ITT (LOCF) al finalizar el estudio para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas individuales

Estudio	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Placebo
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)
Combinados	53,7% (87/162)	42,7% (70/164)	12,8% (21/164)

Tabla 81: Porcentaje de cambio medio de ITT (LOCF) desde la línea de base en el conteo de lesiones de AK al finalizar el estudio para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas individuales

Estudio	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Placebo
GW01-0703	-82,3%	-66,7%	-23,6%
GW01-0705	-78,9%	c66,7%	-22,5%

Combinados	-80,0%	-66,7%	-23,6%

Las velocidades de incidencia para los parámetros de seguridad seleccionados para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas combinados se muestran en la **Tabla 82**.

Tabla 82: Resumen de las velocidades de incidencia para los parámetros de seguridad seleccionados (estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas combinados)

	3,75% IMIQ (N= 162)	2,5% IMIQ (N= 164)	Placebo (N= 164)
Estudio discontinuado prematuramente debido a razones de seguridad, n (%)	4 (2,5%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
AE relacionados con el tratamiento, n (%)	60 (37,0%)	44 (26,8%)	4 (2,4%)
Períodos de descanso, n (%)	44 (27,2%)	28 (17,1%)	0 (0%)

Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento se muestran en la Tabla 83.

Tabla 83. Incidencia de los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento* (estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas combinados)

Término de MedDRA	3,75% IMIQ (N= 162)	2,5% IMIQ (N= 164)	Placebo (N= 164)
Dolor en el sitio de aplicación	15 (9,3%)	11 (6,7%)	0%
Prurito en el sitio de aplicación	14 (8,6%)	12 (7,3%)	1 (0,6%)
Enfermedad similar a la gripe	12 (7,4%)	6 (3,7%)	0%
Irritación en el sitio de la aplicación	9 (5,6%)	6 (3,7%)	1 (0,6%)

Fatiga	7 (4,3%)	5 (3,0%)	0%
Sangrado en el sitio de aplicación	5 (3,1%)	2 (1,2%)	0%
Linfadenopatía	5 (3,1%)	4 (2,4%)	0%
Pirexia	5 (3,1%)	0%	0%
Dolor de cabeza	4 (2,5%)	4 (2,4%)	0%
Quelitis	3 (1,9%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Mialgia	3 (1,9%)	0%	0%
Disconfort en el sitio de la aplicación	2 (1,2%)	0%	0%
Eritema en el sitio de la aplicación	2 (1,2%)	0%	0%
Escalofríos	2 (1,2%)	1 (0,6%)	0%
Disfonía	2 (1,2%)	0%	0%
Herpes simplex	2 (1,2%)	2 (1,2%)	0%
Herpes zoster	2 (1,2%)	0%	0%
Letargo	2 (1,2%)	0%	0%
Náusea	2 (1,2%)	1 (0,6%)	0%
* > 1% en el grupo de tratamiento con imiquimod 3,75%			

Para cada estudio de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas, las LSR aparecen como dependientes de las dosis. Las AUC combinadas de los puntajes de las LSR_{suma} son 413, 372, y 189 para los grupos de tratamiento con imiquimod al 3,75%, imiquimod al 2,5% y el placebo, respectivamente. El eritema es la LSR más intensa durante los ciclos de tratamiento y en promedio todas las LSR regresan a la línea de base en el primer ciclo de observación postratamiento. La incidencia combinada del eritema grave es 44,7%, 28,2% y 0% para los grupos de tratamiento con imiquimod al 3,75%, imiquimod al 2,5% y el placebo, respectivamente.

Hubo 13 individuos que informaron 18 eventos adversos graves en los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas, de los cuales uno de los eventos adversos graves se considera relacionado con el tratamiento (pancitopenia informada en el grupo de tratamiento de 3,75%, obsérvese que este individuo tenía una historia previa de pancitopenia).

En los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de tres semanas, ambas cremas de imiquimod, de 2,5% y 3,75%, demuestran una eficacia sustancial para el tratamiento de la AK que es en forma concordante significativamente mayor que la crema de placebo, con una tendencia hacia una mayor eficacia con la crema de mayor concentración. Las velocidades de interrupción por cualquier motivo, así como también las razones de seguridad son bajas en todos los grupos de tratamiento y, por ende, ambas cremas de imiquimod se consideran "bien toleradas". Sin embargo, una mayor cantidad de individuos tratados con las cremas de imiquimod de 2,5% o 3,75% requiere períodos de descanso de los dos ciclos de tratamiento de tres semanas pretendidos. Los períodos de descanso y otras medidas de tolerabilidad al tratamiento (eventos adversos relacionados, reacciones en el sitio de aplicación, LSR) demuestran un efecto dependiente de la dosis, con las mayores incidencias en el grupo de tratamiento de ciclos de 3 semanas con 3,75%.

La selección de la dosis/régimen óptimos para la presentación para la aprobación comercial requiere las comparaciones tanto de los beneficios como de los riesgos para cada una de las combinaciones de dosis/regimen que se estudian. Los estudios GW01-0702 y GW01-0704 son estudios duplicados que investigan dos ciclos de tratamiento de 2 semanas (estudios de regímenes de los ciclos de tratamiento de 2 semanas *aka*), y los estudios GW01-0703 y GW01-0705 son estudios duplicados que investigan dos ciclos de tratamiento de 3 semanas (estudios de regímenes de los ciclos de tratamiento de 3 semanas *aka*). Los datos de los cuatro estudios de fase 3 se combinan como pares idénticos (GW01-0702/GW01-0704 y GW01-0703/GW01-0705).

Los pares idénticos de estudios, cada uno de los cuales incluye 3 grupos de tratamiento se consideran en el análisis de la selección de la dosis/el regimen.

- Regimen de los ciclos de tratamiento de dos semanas (Estudios GW01-0702 y GW01-0704)
    - imiquimod 3,75%
    - imiquimod 2,5%
    - Placebo
- Regimen de los ciclos de tratamiento de tres semanas (Estudios GW01-0703 y GW01-0705)
    - imiquimod 3,75%
    - imiquimod 2,5%

° Placebo

A los efectos de examinar el impacto de las concentraciones del fármaco en la eficacia, los cuatro grupos de tratamiento con imiquimod (regímenes de 2 y 3 semanas, 2,5% y 3,75%) se pueden combinar por concentración, independientemente del regimen de tratamiento. Los datos para el imiquimod al 2,5% (ambos grupos de los ciclos de tratamiento de 2 y 3 semanas) contra aquellos del imiquimod al 3,75% (ambos grupos de los ciclos de tratamiento de 2 y 3 semanas) se evalúan para determinar los efectos de la eficacia de la concentración (véase la **tabla 84** a continuación). La evaluación preliminar sugiere un efecto de la concentración del fármaco en favor de la concentración de 3,75% para las tres variables de valoración de la eficacia: Eliminación completa, eliminación parcial, y porcentaje de reducción desde la línea de base de las lesiones de AK. La evaluación preliminar sugiere que los dos regímenes (ciclos de tratamiento de 2 y 3 semanas) son comparables en términos de las variables de valoración de la eficacia. Además, los cuatro regímenes de dosificación que se utilizan muestran una efectividad estadística y clínicamente significativa en la reducción de las lesiones de AK en la población objetivo.

Tabla 84. Análisis de las variables de valoración de la eficacia primaria y secundaria (estudios combinados)

	Regimen de ciclos de 2 semanas			Regimen de ciclos de 3 semanas		
Parámetro	3,75%	2,5%	Placebo	3,75%	2,5%	Placebo
Eliminación completa al finalizar el estudio						
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% de intervalo de confianza	28,2, 43,6	23,6, 38,4	3,1, 11,3	26,7, 41,8	18,6, 32,3	2,5, 10,2
Eliminación parcial al finalizar el estudio						
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% de intervalo	51,3, 67,1	40,2, 56,2	16,4, 29,9	45,7, 61,6	35,0, 50,6	8,1, 18,9

de confianza						
Porcentaje del cambio en la cantidad de lesiones de AK desde la línea de base hasta el fin del estudio						
N	160	160	159	162	164	164
Mediano	-81.8	-71.8	-25,0	-80,0	-66,7	-23,6
Medio (DE)	-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% de intervalo de confianza	-75,4, -61,9	-65,7, -52,7	-35,7, -19,4	-71,0, -57,7	-64,0, -50,00	-31,7, -17,2

De acuerdo con lo indicado en la presente, los resultados de la eficacia para los dos regímenes de tratamiento de 2 ciclos, es decir los ciclos de tratamiento de 2 x 2 x 2 semanas y 3 x 3 x 3 semanas, sugieren que las dosis adicionales proporcionaron en el reguimen de los ciclos de tratamiento de 3 semanas resultados sin ninguna eficacia adicional respecto de la mostrada para el regimen de los ciclos de tratamiento de dos semanas. Este hallazgo concuerda con el desempeño de orden de rango del producto de 3,75% para todas las variaciones de valor de la eficacia en los cuatro estudios individuales de fase 3.

La seguridad para los cuatro regímenes de dosis también se considera. Dado que el regimen de tratamiento más largo de 3 semanas (con su mayor exposición al fármaco) no muestra ninguna eficacia adicional, se cree que una elección de un regimen de 3 semanas se debería basar en un perfil de seguridad mejorado.

En cuanto a la eficacia, se examinan los datos de seguridad de los estudios idénticos reunidos (GW01-0702/GW01-0704 y GW01-0703/GW01-0705).

Los resultados clave de la seguridad se presentaron anteriormente y se incluyen:

- Incidencia de la interrupción del estudio
- Incidencia de la interrupción del estudio debido a razones de seguridad (AE)
- Incidencia de los períodos de descanso
- Incidencia de las AE relacionadas con el tratamiento
- AUC de los puntajes de suma de LSR

Con excepción de las LSR (que constituyen "señales" evaluaddas por el investigador), estas medidas abordan síntomas que son experimentados por el individuo o las acciones del investigador que se relacionan con la seguridad del individuo (es decir, interrupciones, períodos de descanso, eventos adversos que incluyen LSR que requieren la intervención médica).

Como puede observarse en la Tabla 85 a continuación, las tasas de interrupción de los cuatro estudios de fase 3 para todos las causas (con inclusión de la seguridad) son bajas en todos los grupos de tratamiento, por lo cual apoyan la torabilidad general de todos los regímenes de dosis. La inspección de las tasas de incidencia para los períodos de descanso y las AE relacionadas con el tratamiento sugiere que los regímenes de los ciclos de tratamiento de 3 semanas son relativamente menos tolerados que ambos regímenes de ciclos de tratamiento de 2 semanas.

Tabla 85: Parámetros de seguridad seleccionados (Estudios combinados)

	Estudios de regímenes de ciclos de tratamiento de 2 semanas combinados			Estudios de regímenes de ciclos de tratamiento de 3 semanas combinados		
	3,75% IMIQ (N=160)	2.5% IMIQ (N= 160)	Placebo (N= 159)	3.75% IMIQ (N= 162)	2.5% IMIQ {N= 164}	Placebo (N= 164)
Estudio interrumpido prematuramente (cualquier motivo)	11 (6,9%)	6 (3,8%)	9 (5,7%)	10 (6,2%)	7 (4,3%)	10 (6,1%)
Estudio interrumpido prematuramente por razones de seguridad, n	2 (1,3%)	1 (0,6%)	3 (1,9%)	4 (2,5%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)

(%)						
AE relacionada con el tratamiento, n (%)	31 (19,4 %)	19 (11,9%)	4 (2,5%)	60 (37,0 %)	44 (26,8%)	4 (2,4%)
Períodos de descanso, n (%)	17 (10,6 %)	11 (6,9%)	0 (0%)	44 (27,2 %)	28 (17,1%)	0 (0%)

Para el regimen de los ciclos de tratamiento de 2 semanas, las cremas de imiquimod de 2,5% y 3,75% muestran una tolerabilidad similar. Si bien las incidencias generales de los eventos adversos relacionados con el tratamiento para los regímenes de los ciclos de tratamjiento de 2 semanas muestran una tendencia relacionada con la dosis (véase en **85** precedente), las AE más comunes relacionadas con el tratamiento son reacciones en el sitio de la aplicación (véanse las **Tablas 75 y 83)**. La inspección de las AE individuales relacionadas con el tratamiento revelan bajas velocidades para todos los plazos individuales, independientemente del grupo de dosis. Se informa sobre AE que pueden reflejar efectos farmacológicos sistémicos de la activación de las citoquinas del imiquimod (por ejemplo, fatigua). Sin embargo, las AE sistémicas se producen a una baja velocidad.

Además de los datos sobre los eventos adversos mencionados anteriormente, los signos físicos de reacciones locales anticipadas de la piel (LSR) son clasificados por los investigadores por medio de seis puntajes de evaluaciones en cada visita de estudio. Los puntajes de las evaluaciones se suman y, luego, se integran a través de la duración del estudio como puntajes de las AUC de LSR_{suma}. Los puntajes de las AUC de LSR_{suma} para todos los cuatro grupos de tratamiento se presentan en la **Tabla 86**.

Tabla 86. Resumen de los puntajes de las AUC de LSR_{suma} (combinados en los estudios)

	3,75% IMIQ	2,5% IMIQ	Placebo

Estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de 2 semanas combinados	272	242	140
Estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de 3 semanas combinados	413	372	189

La diferencia en los puntajes de la AUC de LSR_{suma} por el regimen de tratamiento es remarcable. Obsérvese que los puntajes para los regímenes de los ciclos de tratamiento de 3 semanas (que incluyen el placebo) reflejan la dosificación y duración del estudio más prolongadas asociadas con aquellos diseños de estudios. No obstante, los datos muestran aumentos pronunciados en los puntajes de la AUC de LSR_{suma} para ambas dosis en los grupos de tratamiento de ciclos de 3 semanas. Los puntajes para ambos grupos de tratamiento de ciclos de 2 semanas son inferiores que los regímenes de ciclos de tratamiento de 3 semanas, con un aumento relativamente pequeño en el puntaje de la AUC de 3,75 de LSR_{suma} en comparación con el grupo de tratamiento de imiquimod de 2,5% para los estudios de los regímenes de los ciclos de tratamiento de 2 semanas.

Al observar los parámetros de seguridad, surge que el regimen de los ciclos de tratamiento cortos de 2 semanas se tolera relativamente mejor que el regimen de ciclos de tratamiento de 3 semanas. Dentro del regimen de ciclos de tratamiento de 2 semanas, ambas dosis son bien toleradas, aunque las tasas y puntajes de incidencia en la seguridad surgen levemente favorables para la concentración de 2,5%.

De acuerdo con lo expuesto, los regímenes de ciclos de tratamiento de 3 semanas, independientemente de la concentración del producto, muestran un perfil de seguridad menos favorable en contraposición con los regímenes de los ciclos de tratamiento de 2 semanas sin restar ningún beneficio de la eficacia. En los estudios de los regímenes de ciclos de tratamiento de 2 semanas, surge que la formulación de imiquimod al 2,5% posee un perfil de seguridad levemente mejorado respecto del producto de 3,75%, aunque ambos productos son bien tolerados. Sin embargo, el producto de 3,75% muestra un beneficio de eficacia consistente en aumento respecto del producto de 2,5%.

En el análisis de la eficacia de ITT primaria, se imputan las observaciones faltantes debido a la interrupción precoz con el uso de la última observación

realizada (LOCF). Los datos de la línea de base se utilizan si no existieren datos posteriores a la línea de base para el individuo.

La sensibilidad del resultado primario para los métodos de imputación se explora en cada uno de los informes de estudios clínicos separados y se descubre que los resultados son fuertes respecto de los cambios en la metodología de imputación. Los resultados del análisis PP también se hallan completamente consistentes con aquellos del análisis de ITT.

Cuando sea que el investigador informe sobre el conteo de lesiones de AK como "indeterminados", se considera al individuo como no curado (y no curado parcialmente), pero el conteo numérico de lesiones se toma como un valor faltante.

Las características demográficas y de antecedentes de las poblaciones del estudio de la eficacia por el grupo de tratamiento en los cuatro estudios de fase 3 se combinan por diseño de estudio idéntico en pares (es decir, GW01-0702 y GW01-0704 se combinarán en un par y GW01-0703 y GW01-0705 se combinarán en un segundo par). La cantidad y el porcentaje por grupo de tratamiento y generales se presentan para los individuos randomizados, los individuos incluidos en la población de ITT, los individuos que completan el estudio, y los individuos que interrumpen el estudio, tanto en forma general como por razón para la interrupción.

La edad, altura, el peso del individuo y el conteo de lesiones de la línea de base se resumen en media, desvío estándar, mediana y rango por grupo de tratamiento. El sexo, la raza, la etnia, el tipo de piel de Fitzpatrick, la ubicación de la zona de tratamiento (el rostro o el cuero cabelludo con alopecia), y la historia del tratamiento de la AK anterior se caracterizan por la distribución de la frecuencia por grupo de tratamiento.

Se utiliza la estadística descriptiva (media, desvío estándar, mediano y rango) para resumir el uso y la exposición del producto para las poblaciones de ITT por grupo de tratamiento. Las medidas de la exposición a la medicación del estudio, para cada ciclo de tratamiento y en total, incluye la duración total del tratamiento (la fecha de la última dosis menos la fecha de la primera dosis más 1, con exclusión del período sin tratamiento), la cantidad total de aplicaciones, la cantidad total de paquetes utilizados, la cantidad total de fármaco activo aplicado, y la cantidad promedio de paquetes utilizados por aplicación. Se informa sobre la cantidad y el porcentaje de individuos por grupo de tratamiento que realizan poco menos del 75% de las aplicaciones requeridas (menos de 21 aplicaciones y/o días

de descanso en el regimen de los ciclos de tratamiento de 2 semanas, y menos de 32 aplicaciones y/o días de descanso en el regimen de los ciclos de tratamiento de 3 semanas).

La variable de eficacia primaria definida prospectivamente para todos los estudios es el estado del individuo con respecto a la eliminación completa de las lesiones de AK al finalizar el estudio. Ella se define como la ausencia de lesiones clínicamente visibles o palpables de AK en la zona de tratamiento.

Las variables de eficacia secundaria son:

- Estado del individuo con respecto a la eliminación parcial de las lesiones de AK al finalizar el estudio, definida como una reducción de al menos el 75% en la cantidad de lesiones de AK en la zona de tratamiento en comparación con la línea de base.
- Porcentaje de cambio desde la línea de base hasta el fin del estudio en conteos realizados por el investigador de las lesiones de AK.

El análisis comparativo e integrado de eficacia se centra en la variables de eficacia primaria y dos variables de eficacia secundarias. El resumen integrado y comparativo se presenta en el punto de tiempo primario al finalizar el estudio. Los estudios se revisan en forma separada así como también con los estudios idénticos combinados en pares: GW01-070 y GW01-0704 para el regimen de ciclos de de tratamiento de 2 semanas y GW01-0703 y GW01-0705 para el regimen de ciclos de tratamiento de 3 semanas.

En los análisis estadísticos planeados definidos prospectivamente y presentados, todas las comparaciones realizadas en pares del tratamiento activo contra el placebo se realizan con el procedimiento de Bonferroni modificado de Hochberg. Si alguna de las pruebas es significativa a un nivel de 0,025 de significancia, entonces la prueba se considera significativa. De lo contrario, si ambas pruebas son significativas a 0,05, entonces ambas pruebas se consideran significativas. Los grupos de tratamiento de 3,75% y 2,5% se comparan entre sí en el nivel de 0,05 de significancia si por lo menos uno de estos grupos de tratamiento se halla diferente al del placebo con el uso de la prueba de Hochberg.

De esta manera, se analizan las velocidades de eliminación completa, las velocidades de eliminación parciales, el cambio de los conteos de las lesiones de AK de la línea de base, y el porcentaje del cambio de los conteos de las lesiones de AK de la línea de base mediante las estadísticas de Cochran-Mantel-Haenszel (CM), estratificando en el sitio.

En el análisis primario de la velocidad de eliminación completa, se prueba la estadística de Breslow-Day a un nivel de 10% para la heterogeneidad de las relaciones impares a través de los sitios de análisis. No se halla una significancia estadística en estas pruebas para ninguno de los estudios.

A los efectos de caracterizar y explorar la eficacia del producto de fármaco propuesto en las subpoblaciones de interés, los datos de los dos estudios pivotales se combinan y analizan por edad, sexo, tipo de piel de Fitzpatrick, zona de tratamiento, y conteo de lesiones de la línea de base. En cada caso, la población de ITT se divide en dos subpoblaciones basadas en la covariación específica de interés. Para la edad, las subpoblaciones se seleccionan como menores o mayores de 65 años o iguales a 65 años. para el conteo de lesiones de la línea de base y el tipo de piel, las subpoblaciones se seleccionan del modo indicado anteriormente o por debajo del valor medio aproximado de la covariación (combinando I con II, y combinando III, IV, V y VI) para el tipo de piel; tomando menos de 10 o igual a 10 contra más de 10 para el conteo de lesiones de la línea de base). Los valores *P* para la eliminación completa y la eliminación parcial se computan con un modelo lineal generalizado (PROC GENMOD) asumiendo una distribución multinomial (DIST= MULT) y una función de unión de logueo acumulativa (LINK=CLOGIT) que incluye los efectos del tratamiento, la subpoblación, y la interacción. Los valores *P* para el porcentaje de reducción derivan del análisis de la variación (PROC GLM) que incluye los efectos del tratamiento, la subpoblación y la interacción. Un análisis similar se presenta para la subpoblación de individuos que mostraron un mayor conteo de lesiones de AK en cualquier momento luego de la línea de base. Se caracteriza esta subpoblación en el etiquetado actual de Aldara® como que ha presentado "lesiones subclínicas". En estos cuatro estudios, se ha observado que la gran mayoría de los individuos se encuentran incluidos en esta subpoblación.

Las intensidades de las LSR se resumen en cada estudio por los conteos de la frecuencia y el puntaje medio por grupo de tratamiento y visita de estudio para cada tipo de LSR:

- Eritema (0= ninguno, 1= rojez pálida a leve, 2= rojez moderada, 3= rojez intensa),
- Edema (0= ninguno, 1= hinchazón/endurecimiento levemente visible o apenas palpable, 2= hinchazón/endurecimiento fácilmente palpable, 3= hinchazón/endurecimiento grande),

• Supuración/exudación (0= ninguna, 1= exudación mínima, 2= exudación moderada, 3= mucha exudación)

• Escamación/descascaramiento/sequedad (0= ninguno, 1= sequedad/escamación leve, 2= sequedad/escamación moderada, 3= sequedad/escamación severa),

• Escarificación/formación de costras (0= ninguna, 1= formación de costra, 2= escarificación grave, 3= escara)

• Erosión/ulceración (0= ninguna, 1= erosión, 2= ulceración).

La reacción más intensa (poslínea de base) para cada tipo se presenta también por distribución de frecuencia y puntaje medio por grupo de tratamiento.

Un puntaje de suma de LSR se computa en cada visita de estudio (adición de seis puntajes). Se calculan tres zonas bajo la curva (AUC, en días, con el uso de la aproximación trapezoidal) para cada individuo: desde la línea de base hasta el comienzo del ciclo de tratamiento 2, desde el comienzo del ciclo de tratamiento 2 hasta el fin del estudio, y desde la línea de base hasta el fin del estudio. Estos valores se comparan en pares entre los grupos de tratamiento con el uso de las diferencias menos significativas de Fisher en el análisis de un modo de variación (grupo de tratamiento). Los individuos que han interrumpido se incluyen en este análisis con el uso de LOCF. Los datos del cálculo de la AUC se proveen en los informes de los estudios clínicos.

Se provee también un análisis combinado, con los valores P derivados del análisis de la variación (PROC GLM) que incluye los efectos de la concentración, el regimen y la interacción. Cuando se calcula la AUC durante el transcurso del período de estudio, se observa que los estudios GW01-0702 y GW01-0704 tienen una duración de 14 semanas, mientras que los estudios GW01-0703 y GW01-0705 tienen una duración de 17 semanas. Las tres semanas adicionales en la AUC para los estudios de GW01-0703 y GW01-0705 corresponden a dos semanas adicionales de tratamiento y una semana adicional en el período sin tratamiento entre los ciclos de tratamiento. No obstante, los individuos para los cuatro estudios se siguen durante ocho semanas luego de la última aplicación del tratamiento a fin de permitir una cura completa de las reacciones locales de la piel. Por lo tanto, la comparación de las LSR de la AUC entre los estudios de 14 semanas y los estudios de 17 semanas, sin ajustes, permtie una evaluación de la duración relativa, así como también la gravedad de las reaciones locales de la piel que resultan de cada uno de los cuatro regímenes de dosificación.

La cantidad y el porcentaje de individuos por grupo de tratamiento que combinan GW01-0702 con GW01-0704 y GW01-0703 con GW01-0705 se presentan para cada uno de los siguientes indicadores de seguridad:

- Requiere período de descanso
- Interrumpe el estudio prematuramente por cualquier razón
- Interrumpe el estudio prematuramente por razones de seguridad
- Cualquier evento adverso
- Cualquier evento relacionado con el tratamiento
- Cualquier reacción en el sitio de la aplicación
- Cualquier evento adverso grave
- Cualquier evento adverso grave

La incidencia de los individuos que requieren períodos de descanso se calcula para cada grupo de tratamiento por Ciclo 1, Ciclo 2 y Total.

Los eventos adversos (AE) se codifican con el uso de la terminología de MedDRA (Versión 11). Los AE emergentes en el tratamiento se resumen para cada grupo de tratamiento (con los cautro estudios de la fase 3 combinados en pares) por:

- n (%) de individuos en orden decreciente de incidencia en el grupo de ciclos de tratamiento de 2 semanas con 3,75%, eventos adversos con una incidencia > 1% en el grupo de los ciclos de tratamiento de 2 semanas de 3,75%;
- n (%) de individuos en orden decreciente de incidencia en el grupo de ciclos de tratamiento de 2 semanas con 3,75%, eventos adversos considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento;
- n (%) de individuos en orden decreciente de incidencia en el grupo de ciclos de tratamiento de 2 semanas con 3,75%, eventos adversos clasificados como severos;
- n (%) de individuos en orden decreciente de incidencia en el grupo de ciclos de tratamiento de 2 semanas con 3,75%, todas la reacciones en el sitio de aplicación.

La incidencia de los eventos adversos se resumen por género, por sugrupo por edad, por tipo de piel, por conteo de lesiones de la línea de base y por ubicación de la zona de tratamiento (rostro o cuero cabelludo con alopecia). Para la edad, las subpoblaciones se seleccionan como menores, mayores o iguales a 65 años. Para el tipo de piel y el conteo de lesiones de la línea de base, las subpoblaciones se seleccionan como superiores o inferiores al valor medio aproximado de la covariación (combinando I con II, y combinando III, IV, V y VI para el tipo de piel;

tomando menos o igual a 10 contra más de 10 para el conteo de lesiones de la línea de base).

Las AE graves y las AE que condujeron a la interrupción por parte del individuo del estudio son listadas por el individuo.

Los conteos de frecuencia de los cambios en el estado de alerta (normal a alta, baja a normal, etc) desde el cribaje hasta la finalización del estudio se tabulan por grupo de tratamiento para cada parámetro de laboratorio combinando los cuatro estudios de la fase 3 en pares.

Ejemplo 25

Estudio de la farmacocinética (PK), no randomizado, de único centro, y etiqueta abierta

Se realiza un estudio no randomizado de la farmacocinética (OK) de único centro y etiqueta abierta en individuos adultos diagnosticados con queratosis actínica ("AK"). Este estudio de la PK se diseña de manera que cuantifique el perfil de la farmacocinética del imiquimod y sus metabolitos luego de 3 semanas (21 días) de aplicaciones diarias de una formulación de imiquimod de 3,75% del ejemplo en los individuos adultos diagnosticados con queratosis actínica (AK). El estudio se realiza bajo condiciones máximas de uso (dosis, duración, gravedad de la enfermedad y zonas de aplicación) en una población que presentaba por lo menos 10 lesiones de AK en la zona de aplicación. La zona de aplicación es todo el rostro (con exclusión de las narinas, las zonas perioculares, bermellón y orejas) y/o en todo el cuero cabelludo con alopecia; las zonas se estiman de aproximadamente 200 cm^2. Si la zona de todo el cuero cabelludo con alopecia es menor a 200 cm^2, se incluye la zona de la frente a fin de que toda el área de tratamiento sea de aproximadamente 200 cm^2. La dosis diaria es de 2 paquetes de crema de imiquimod de 3,75% para tres semanas continuas.

Por lo tanto, este estudio de la PK se realiza bajo condiciones máximas de uso: (1) por lo menos 10 lesiones de AK clínicamente típicas visibles o palpables dentro de la zona de tratamiento (cuero cabelludo con alopecia o el rostro); (2) aplicación de 2 paquetes completos (250 mg de formulación por paquete) de la formulación de imiquimod de 3,75% una vez por día durante 21 días (regimen de dosificación máxima); y (3) una zona de piel de aproximadamente 200 cm^2 de todo el rostro o el cuero cabelludo con alopecia (zona máxima de tratamiento).

Los individuos permanecen en el centro de estudio durante la noche en las visitas del inicio del tratamiento (Día 1, primera dosis) y del final del tratamiento (Día 21, última dosis) para recoger un perfil de PK del suero de 24 horas. Durante los

períodos de inicio en el domicilio (Día 1) y del final de las visitas del tratamiento (Día 20-21), se recogen muestras de PK del suero antes de la dosis y en los puntos de tiempo planeados durante las 24 horas luego de la dosis. Al finalizar el tratamiento (Día 21), se toman muestras adicionales de PK a aproximadamente 48 y 72 horas luego de la aplicación. Las muestras de suero únicas para los análisis de PK de concentraciones más bajas se obtienen el día 7 y el día 14 (a la mañana antes de la dosificación).

Los eventos adversos, la contabilidad d la medicación de estudio y el cumplimiento de las dosis se revisan en cada visita. Las estimaciones clínicas de rutina de laboratorio (química del suero, hematología y ionograma de orina) se realizan en el cribaje, en el día 7 (predosis), y al finalizar las visitas de estudio.

Se enrolan diecinueve individuos (14 masculinos/5 femeninos) en el estudio y 18 completados. Un individuo femenino interrumpe el estudio prematuramente debido a los eventos adversos concurrentes (dolores de cuerpo moderados y fatiga moderada), y por lo tanto no posee un perfil de PK el día 21 (estado estable). Para los 19 individuos enrolados, 15 de ellos se aplican la medicación del estudio en todo el rostro y el resto se aplica la medicación de estudio en el cuero cabelludo con alopecia (que puede incluir la parte superior del rostro si la superficie fuere menor de 200 cm^2).

Un total de 19 individuos posee perfiles farmacocinéticos (muestreo durante 24 horas) luego de la primera dosis, y 18 individuos poseen perfiles farmacocinéticos (muestreo durante 72 horas) el día 21. Un individuo pierde una dosis el día 20 y, por ende, se lo excluye del análisis del día 21 (17 individuos poseen datos adecuados para los análisis del día 21 de AUC0-24, Cmax y Tmax). Las concentraciones mínimas de suero se obtienen los días 7, 14, 21 y 22. Las concentraciones mínimas de los días 7 y 14 se obtienen durante el tratamiento ambulatorio del paciente mientras que las concentraciones bajas de los días 21 y 22 se obtienen mientras se dosifican los individuos en las instalaciones de la investigación clínica. Las concentraciones mínimas de imiquimod se resumen en la **Tabla 87**.

Tabla 87. Resumen de las concentraciones mínimas de imiquimod (ng/mL); individuos con datos en pares, que no son de cero

	Prueba	Referencia	Relación media	90% de intervalo de confianza
N	de			

		medio de LS geométrico	media de LS geométrica	geométrica	
				1,0888	(0,7933 -
Día 14/7	15	0,1391	0,1277		1,4946)
Día				1,3328	(0,9193 -
21/14	16	0,1791	0,1344		1,9325)
Día				0,9331	(0,6612 -
22121	16	0,1671	0,1791		1,3169)

Las concentraciones en suero de imiquimod son relativamente bajas en los individuos tratadas con aplicaciones diarias de una crema de imiquimod al 3,75% del Ejemplo 23 durante un período de hasta 21 días. Mientras las concentraciones en suero de dos metabolitos de imiquimod (S 26704 y S27700 combinados) se miden en todo el estudio, muy pocas muestras tenían concentraciones superiores al límite inferior de cuantificación (LLOQ, por sus iniciales en inglés). Por lo tanto, estos datos son demasiado escasos como para evaluar.

La relación de las concentraciones mínimas se examina a los efectos de determinar si las condiciones de estado estable se logran durante 21 días de tratamiento tópico con la crema de imiquimod al 3,75%. Bajo las condiciones de tratamiento de estado estable, las concentraciones mínimas, aparte de la variabilidad, demuestran un valor de estancamiento estable (es decir, que no aumenta significativamente con el transcurso del tiempo, de acuerdo con lo indicado por una relación significativamente > 1). Al considerar la variabilidad en las concentraciones mínimas de imiquimod (% de CV observado que oscila de 47,6-58,0), se preselecciona una relación < 1,43 (siguiendo la transformación de log) para indicar el logro del estado estable. Las tres relaciones cumplen con el criterio. Este análisis de las relaciones mínimas (es decir, que utilizan solamente aquellos individuos con datos en pares, que no son de cero) también se confirma mediante un análisis que incluye a todos los individuos con datos en pares reemplazando los valores de cero (BQL) con 0,025 ng/mL (1/2 de LLOQ).

Los parámetros farmacocinéticos de estado estable y de dosis única para la aplicación diaria de la crema de imiquimod al 3,75% se resumen en la **Tabla 88** y en la **Tabla 89**.

Tabla 88. Variables farmacocinéticas del imiquimod de estado estable preliminar (día 21)

	AUC_{0-24} (ng-hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	λz (hr^{-1})	T1/2 (hr)
N	17	17	17	15	15
Medio geométrico	5,029	0,274	6,623	0,027	16,11
Medio	5,974	0,323	7,356	0,029	29,26
DE	3,088	0,159	3,500	0,014	16,98
CV%	51,7%	49,2%	47,6%	48,5%	58,0%
Mediano	7,019	0,350	9	0,0271	25,56
Mín.	1,139	0,069	4	0,0082	9,72
Max.	11,800	0,588	16	0,0713	84,06

Tabla 89. Farmacocinética de estado estable y dosis única de la crema de imiquimod al 3,75% del Ejemplo 23 (Estudio GW01-0706)

Parámetro	Medio (DE)			
	N[c]	Día 1	N[d]	Día 21
C_{max} (ng/mL)	17	0,136 (0,059)	17	0,323 (0,159)
C_{min} (ng/mL)[a]	-	NA	17	0,199 (0,109)
T_{max} (hr)[b]	17	9,0 (4,0-24,03)	17	9,0 (4,0-16,0)
AUC_{0-24} (ng-hr/mL)	17	1,831 (0,889)	17	5,974 (3,088)
AUC_{0-4}, (ng-hr/mL)	17	1,679 (1,056)	-	NA
AUC_{0-inf} (ng-hr/mL)	11	4,443 (1,309)	-	NA
λ, *(1/hr)*	11	0,0450 (0,0219)	15	0,0294 (0,0142)
$T_{1/2}$ (hr)	10	19,818 (10,125)	15	29,260 (16,979)
R_{AUC}	-	NA	15	3,873 (2-

				153)
R_{Cmax}	-	NA	15	2,810 (1,514)
λ_{zEFF} (hr^{-1})	-	NA	15	0,0235 (0,0229)
$T_{1/2EFF}$ (hr)	-	NA	15	55,339 (36,380)

NA= No aplicable

[a]Concentración predosis (t=0)

[b]Mediano (mínimo-máximo)

[c]Los Individuos 001-601 y 001-618 fueron BLQ, por lo tanto fue imposible calcular los parámetros de PK

[d]El individuo 001-619 no tenía datos de la concentración el día 21; el individuo 001-608 se excluyó debido a la dosis perdida del día 20.

La exposición pico (C_{max}) y la exposición total (AUC_{0-24}) para imiquimod son mayores el día 21 a las del día 1 cuando se analizan todos los individuos de la población farmacocinética. Las tasas de acumulación media, RC_{max} y R_{AUC}, para todos los individuos de la población farmacocinética son de aproximadamente 2,810 y aproximadamente 3,873, respectivamente. El perfil de la concentración en suero el día 21 es relativamente plano en todo el intervalo de la dosificación, y C_{max} media (0,323 $\pm$ 0,159 ng/mL) es menor que dos veces el nivel de la C_{min} media (0,199 $\pm$ 0,109 ng/mL). La vida media efectiva promedio para la acumulación es de aproximadamente 55,3 horas y la vida media de eliminación observada promedio es de aproximadamente 29,3 horas el día 21. El análisis de las concentraciones mínimas con el transcurso del tiempo indican que las condiciones de estado estable se logran entre el día 7 y el día 14, lo cual concuerda con el tiempo hasta el estado estable que se pronostica a partir de la vida media de eliminación (aproximadamente 6 días) y la vida media efectiva para la acumulación (aproximadamente 12 días).

En una comparación de los individuos masculinos y femeninos que se aplican una crema de imiquimod al 3,75% del Ejemplo 23 en el rostro, la farmacocinética del suero para el imiquimod es muy similar para ambos grupos el día 21. En una comparación de aplicaciones en el cuero cabelludo y en el rostro en los individuos masculinos, la C_{max} del imiquimod y la AUC_{0-24} son menores el día 21 en los individuos que se aplican la medicación en estudio en el cuero cabelludo en vez

de en el rostro. Los análisis de los subgrupos se limitan por una amplia variabilidad en los datos, pequeños números totales y una gran disparidad en los tamaños de los grupos (comparación de femeninos/masculinos de 4 contra 10 individuos, y comparación entre cuero cabelludo/rostro de 3 contra 10 individuos).

Bajo condiciones máximas de uso luego de laadministración diaria en estado estable, las concentraciones en suero de imiquimod pico medio (DE) son de aproximadamente 0,323 (0,159) ng/mL, y el tiempo medio para la concentración pico es de aproximadamente 9 horas. La comparación de las concentraciones de C_{max} media y las concentraciones mínimas media indican un perfil de concentración-tiempo relativamente plano en todo el intervalo de dosificación. La vida media de eliminación observada promedió aproximadamente 29,26 horas (rango de 9,72-84,06 horas).

Se cree que el estado estable se logra en este estudio aproximadamente el día 14 o la segunda semana de la dosificación diaria. Los individuos en este estudio se aplican 2 paquetes (500 mg de crema-250 mg/paquete; 18,75 mg de imiquimod) diariamente durante 3 semanas en todo el rostro o en el cuero cabelludo, y la concentración de imiquimod en suero pico medio (C_{max}) es de aproximadamente 0,323 ng/mL. En un estudio anterior de la crema de imiquimod al 5%, los individuos que reciben 2 paquetes (500 mg de crema; 25 mg de imiquimod) 3 veces por semana durante 16 semanas en el cuero cabelludo, la concentración de imiquimod en suero pico medio (C_{max}) es de 0,2 ng/mL. Los individuos que reciben seis paquetes (1500 mg de crema; 75 mg de imiquimod) 3 veces por semana durante 16 semanas en la mano y en los antebrazos poseen una C_{max} de 3,5 ng/ml. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 90.

Tabla 90. Concentración de imiquimod en suero pico medio en adultos luego de la administración de la última dosis tópica de la crema de imiquimod al 5% Aldara® durante la semana 16 (queratosis actínica)

Cantidad de crema de imiquimod al 5% Aldara® aplicada	Concentración de imiquimod en suero pico medio [C_{max}]
12,5 mg (1 paquete)	0,1 ng/mL
25 mg (2 paquetes)	0,2 ng/mL
75 mg (6 paquetes)	3,5 ng/mL

Fuente: Inserto en el paquete Aldara® actual, sección 12,3 de Farmacocinética: Tabla 10

Los datos de la farmacocinética se encuentran disponibles a partir de tres estudios de pacientes con AK, uno que utiliza la formulación de imiquimod de 3,75% del Ejempolo 23 (Estudio GW01-0706) y dos estudios que utilizan la formulación en crema de imiquimod Aldara® al 5% comercializada (Estudio 1520-IMIQ y Estudio 1402-IMIQ). La dosificación, la duración del tratamiento, el sitio de aplicación y la zona de aplicación en estos estudios se resumen en la **Tabla 91**.

Tabla 91. Resumen de la dosis, sitio de aplicación, y zona superficial tratada para los estudios GW01-0706, 1520-IMIQ, y 1402-IMIQ.

Dosis del estudio	Dosis semanal (imiquimod)	Duración	N[a]	Sitio	Área
Estudio GW01-0706 (crema de imiquimod al 3,75%) 2 paquetes (18,75 mg) diarios	131,25 mg	21 días	17	Rostro o cuero cabelludo	200cm^2
Estudio 1520-IMIQ (crema de imiquimod al 5%) 6 paquetes (75 mg) 2 x semana	150 mg	16 semanas [d] *d*	13	NE	>25% de ASC
Estudio 1402-IMIQ (crema de imiquimod al 5%) 1 paquete (12,5 mg) 3 x semana	37,5 mg	16 semanas	23	Rostro	25 cm^2
2 paquetes (25 mg) 3 x semana	75 mg	16 semanas	11	Cuero cabelludo	>25 cm^2
6 paquetes (75 mg) 3 x semana	225 mg	16 semanas	24	Manos/brazos[b]	NE[c]

NE: No especificado; ASC= Área superficial del cuerpo

[a]Cantidad de individuos en la población de PK en estado estable

[b]Aplicado a la superficie dorsal de los antebrazos y las manos, 3 paquetes aplicados en cada lado

[c]No especificado; estimado en el rango de 300-400 cm^2 en base a la descripción del protocolo

[d]Datos de un ciclo de tratamiento de 16 semanas, los individuos podrían recibir hasta 3 ciclos de tratamiento durante 18 meses.

Mientras los estudios 1402-IMIQ y GW01-0706 son estudios principalmente de farmacocinética, los datos del estudio 1520-IMIQ corresponden a un ensayo grande de seguridad de largo plazo (551 individuos enrolados) y los datos de la farmacocinética provienen del subconjunto de individuos que representan un cohorte que recibe una exposición máxima al imiquimod (6 paquetes de crema al 5% aplicada dos veces por semana a >25% de su área superficial corporal). Los individuos en este estudio podrían participar en hasta tres ciclos de tratamiento de 16 semanas durante el estudio de 18 meses. En el estudio 1520-IMIQ, el 71,9% de los individuos (396 de 551) en la población de seguridad ha completado el ensayo. Los individuos en la población de seguridad promedian 466,9 días en el estudio y se aplican un promedio estimado de 214,6 paquetes del fármaco del estudio (2682,5 mg de imiquimod). Al inicio del estudio, la dosis media indicada es de aproximadamente 3,3 paquetes dos veces por semana y 380 de 551 individuos (69%) han recibido una dosis de 3 o más paquetes dos veces por semana y 182 individuos han recibido la exposición máxima de 6 paquetes dos veces por semana.

En base a la cantidad total de fármaco administrado durante una semana de tratamiento, la dosis semanal de una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% del Ejemplo 23 y el nuevo regimen de dosis de 2 ciclos de 2 semanas (2 paquetes diarios o 131,25 mg de imiquimod semanales) es similar a la dosis semanal que se utilizó en el estudio 1520-IMIQ y cae entre las dos dosis mayores utilizadas en el estudio 1402-IMIQ. Además, el nuevo regimen de dosis de 2 ciclos de dos semanas trata una mayor área de superficie (aproximadamente 200 cm^2) que los regímenes aprobados anteriormente para AK en el rostro y el cuero cabelludo con alopecia (25 cm^2). La exposición sistémica en estado estable se resume en la **Tabla 92**.

Tabla 92. Resumen de la exposición sistémica en estado estable luego de la administración de la crema de imiquimod al 3,75% o 5% [Cmax y AUCss media de imiquimod en suero (DE)]

	Cmax *(ng/mL)*		AUC (ng*hr/mL)	
	Media (DE)	Relación[a]	Media (DE)	Relación[a]
Estudio GW01-0706 2 paquetes (18,75 mg) por día en el rostro/cuero cabelludo	0.323 (0.159)		5.974 (3.088)	
Estudio 1520-IMIQ[b] 6 paquetes (75 mg) 2 x semana hasta >25% de ASC	0.958 (1.18)	2,96	24.3 (26.9)	4,07
Estudio 1402-IMIQ 1 paquete (12,5 mg) 3 veces x semana en el rostro 2 paquetes (25 mg) 3 veces x semana en el cuero cabelludo 6 paquetes (75 mg) 3 veces x semana en las manos/antebrazos[c] 6 paquetes (75 mg) 3 veces x semana en las manos/antebrazos[d]	0,120 (0,0629) 0,214 (0,0968) 1,35 (0,841) 3,53 (6,52)	0,37 0,66 4,18 10, 92	2.06 (1.70) 4,89 (4.41) 29.1 (17.1) 55.4 (76.0)	0,34 0,82 4,87 9,27

ASC= Área de la superficie corporal
[a]regimen de imiquimod al 5%/regimen de imiquimod al 3,75%
[b]Datos del mes 4
[c]Datos de Harrison et al, 20041 (rechaza los atípicos que fueron >5 x de DE de sus medios respectivos)
[d]Datos del informe de 1402-IMIQ[2] que incluye los atípicos

La C_{max} media y AUC en el estudio GW01-0706 en estado estable son sustancialmente inferiores que aquellas observadas luego de la administración de la alta dosis utilizada en el ensayo grande de seguridad (6 paquetes, 75 mg, dos veces semanalamente, Estudio 1520-IMIQ). En base a estos resultados, se cree que el nuevo regimen de tratamiento, es decir, una formulación de menor concentración en dosis de imiquimod al 3,75% del **ejemplo 23** aplicada diariamente en un regimen de dosis de 2 ciclos de 2 semanas (2 paquetes diarios o 131,25 mg de imiquimod semanalmente) posee aproximadamente un margen de seguridad de 3 a 4 veces para la exposición sistémica respecto de la exposición a la alta dosis en el estudio 1520-IMIQ. Por lo tanto, estos resultados indican que la dosis pretendida de un producto de crema de imiquimod al 3,75% del **ejemplo 23** posee menos exposición sistémica que la observada en el grupo de dosis altas para el producto en crema de imiquimod en el estudio de seguridad de largo plazo 1520-IMIQ.

Los perfiles de la farmacocinética se obtuvieron luego de la administración de dosis única y dosis repetida de crema de imiquimod al 3,75% en el estudio GW01-0706 (véase la **Tabla 89** anterior). Las relaciones de acumulación media (DE) que se calculan a partir de C_{max} y AUC_{0-24} son de aproximadamente 2,810 (1,514) y aproximaamente 3,873 (2,153), respectivamente. La vida media efectiva promedio para la acumulación es de aproximadamente 55,3 horas y la vida media de eliminación promedio observada es de aproximadamente 29,3 horas el día 21. El análisis de las concentraciones mínimas con el transcurso del tiempo indican que las condiciones de estado estable se logran entre el día 7 y el día 14.

En resumen, la cantidad de imiquimod que se absorbe en la circulación sistémica luego de la aplicación tópica de una crema de imiquimod al 3,75% del **Ejemplo 23** en el rostro y/o en el cuero cabelludo una vez por día durante hasta 21 días es baja. Las concentraciones de imiquimod en suero totales y pico se aumentan por aproximadamente 3 a 4 veces entre el día 1 y el día 21. El estado estable se logra para el día 14. La Cmax y AUC_{0-24} el día 21 son similares en los individuos

femeninos y masculinos y menores en ls individuos masculinos que se aplican una crema de imiquimod al 3,75% del ejemplo 23 en el cuero cabelludo con alopecia en vez de en el rostro.

Por lo tanto, la concentración de imiquimod en suero pico promedio que se observa con la aplicación diaria del producto de imiquimod al 3,75% (aproximadamente 0,323 ng/mL) se halla dentro de las concentraciones de imiquimod en suero pico promedio observadas anteriormente con la crema de imiquimod Aldara® al 5%.

Ejemplo 26

Metaanálisis- Eficacia, efectos adversos, reacciones locales de la piel y períodos de descanso

Se realiza un meta-análisis en los cuatro estudios clínicos descriptos en el Ejemplo 24. Los datos para la crema de imiquimod al 5% Aldara® se muestra a los efectos comparativos. Véase, por ejemplo, las **Figuras 25-30**. Por supuesto, los datos de Aldara® comprendieron zonas de tratamiento de tamaño mucho menor y una cantidad menor de lesiones de AK por tratamiento que los estudios clínicos que se encuentran descriptos en el **Ejemplo 24**.

Con referencia ahora a las Figuras 25 y 25A, se muestran las tasas de eliminación de las lesiones de queratosis actínicas combinadas, es decir, las tasas de eliminación completa y parcial para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del Ejemplo 23 que se utilizan en las terapias de breve duración (2 x 2 x 2 semanas y 3 x 3 x 3 semanas), son aproximadamente tan efectivas como el tratamiento con crema de imiquimod Aldara® al 5%, aunque se aplicó Aldara® dos veces por semana durante 16 semanas en las zonas de tratamiento no superiores que aproximadamente 25 cm^2 y a no más de aproximadamente 4 y 8 lesiones de AK.

En la **Figura 26**, se muestran las tasas de eliminación completa para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **ejemplo 23**, que se utilizan en las terapias de breve duración, es decir 2 x 2 x 2 semanas y 3 x 3 x 3 semanas, son tan efectivas como el tratamiento de crema de imiquimod al 5% Aldara®, aunque se aplicó Aldara® dos veces por día durante 16 semanas en zonas de tratamiento no mayores que aproximadamente 25 cm^2 y a no más de aproximadamente 4 y 8 lesiones de AK.

En la **Figura 27**, se muestran las tasas de eliminación parcial para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **ejemplo 23**, que se utilizan en

las terapias de breve duración, es decir de 2 x 2 x 2 semanas y 3 x 3 x 3 semanas, son tan efectivas como el tratamiento de crema de imiquimod al 5% Aldara®, aunque se aplicó Aldara® dos veces por día durante 16 semanas en zonas de tratamiento no mayores que aproximadamente 25 cm^2 y a no más de aproximadamente 4 y 8 lesiones de AK.

En las **Figuras 28 y 28A-B**, se muestra una comparación de eventos adversos entre las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23** que se utilizan en las terapias de breve duración, es decir de 2 x 2 x 2 semanas y 3 x 3 x 3 semanas y el tratamiento de crema de imiquimod Aldara® al 5% que se utilizan dos veces por semana durante 16 semanas en zonas de tratamiento no mayores que aproximadamente 25 cm^2 y a no más de aproximadamente 4 y 8 lesiones de AK, a fin de tratar la queratosis actínica. De acuerdo con lo ilustrado en **las Figuras 28 y 28A-B**, existe un porcentaje más alto de reacciones en el sitio de aplicación e infecciones respiratorias superiores con el tratamiento con crema de imiquimod Aldara® al 5% que con las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% de baja concentración en dosis que se utilizan en las terapias de breve duración, es decir de 2 x 2 x 2 semanas y 3 x 3 x 3 semanas, aunque se aplican las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del ejemplo 23 diariamente en las zonas de tratamiento mucho mayores a 25 cm^2.

En la **Figura 29**, se muestra la incidencia de reacciones locales de la piel graves de eritema para las formulaciones de imiquiod de 2,5% y 3,75% del Ejemplo 23 que se utilizan en la terapia de breve duración de 2 x 2 x 2 semanas que son comparables con el tratamiento de crema de imiquimod al 5% Aldara®, pero mayores para la terapia de 3 x 3 x 3 semanas.

En la Figura 30, se muestra la incidencia de los períodos de descanso para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del Ejemplo 23 que se utilizan en la terapia de breve duración de 2 x 2 x 2 semanas que son inferiores a las del tratamiento con crema de imiquimod al 5% Aldara®, pero mayores para la terapia de 3 x 3 x 3 semanas.

Ejemplo 27

Comparación entre los cuatro estudios clínicos descriptos en el Ejemplo 24 y Aldara®

Se realiza un análisis en los cuatro estudios clínicos descriptos en el **Ejemplo 24** y Aldara®. Veánse, por ejemplo, las **Figs. 28, 28A-B, y 36-42**. De acuerdo con lo

indicado anteriormente, el tratamiento con Aldara® comprende zonas de tratamiento de tamaño mucho menor y una menor cantidad de lesiones de AK por tratamiento que los estudios clínicos descriptos en el **Ejemplo 24**.

En cuanto a las **Figuras 28 y 28A-B**, véase el **Ejemplo 27**.

Con referencia ahora a las **Figuras 36 y 36A**, se muestra el porcentaje reunido de tasas de eliminación completa para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23**, que se utilizan en los estudios de 2 x 2 x 2 semanas y los estudios de 3 x 3 x 3 semanas del **Ejemplo 24**. Los resultados de los regímenes de tratamiento (ciclos de tratamiento de 2 semanas o 3 semanas) son comparables. Una respuesta a la dosis entre las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23** es evidente independientemente del regimen (ciclos de tratamiento de 2 o 3 semanas).

Con referencia ahora a las **Figuras 37 y 37A**, se muestra el porcentaje reunido de tasas de eliminación completa parcial para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23**, que se utilizan en los estudios de 2 x 2 x 2 semanas y los estudios de 3 x 3 x 3 semanas del **Ejemplo 24**. Los resultados de los regímenes de tratamiento (ciclos de tratamiento de 2 semanas o 3 semanas) son comparables. Una respuesta a la dosis entre las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23** es evidente independientemente del regimen (ciclos de tratamiento de 2 o 3 semanas).

Con referencia ahora a las **Figuras 38 y 38A**, se muestra el porcentaje reunido de % de reducción media de lesiones de AK para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23**, que se utilizan en los estudios de 2 x 2 x 2 semanas y los estudios de 3 x 3 x 3 semanas del **Ejemplo 24**. Los resultados de los regímenes de tratamiento (ciclos de tratamiento de 2 semanas o 3 semanas) son comparables. Una respuesta de la dosis entre las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23** es evidente independientemente del regimen (ciclos de tratamiento de 2 o 3 semanas).

Con referencia ahora a la **Figura 39,** se muestra que el porcentaje de individuos que tomaron por lo menos un período de descanso durante el tratamiento para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23**, que se utilizan en los estudios de 2 x 2 x 2 semanas del Ejemplo 24, es inferior a aquellos tomados con la crema de imiquimod Aldara® al 5%.

Con referencia ahora a la **Figura 39A**, los parámetros de seguridad seleccionados para los estudios cobinados de 2 x 2 x 2 o 3 x 3 x 3 muestran que los eventos de

seguridad son menos favorables en los estudios de 3 x 3 x 3 que en los estudios de 2 x 2 x 2.

Con referencia ahora a la **Figura 40**, se muestra el porcentaje de reacciones locales de la piel (LSR) de individuos con LSR severas para las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23**, que se utiliza en los estudios de 2 x 2 x 2 semanas del **Ejemplo 24**. En general, las tasas de incidencia para las LSR severas son relativamente bajas, y en cuanto a la crema de imiquimod al 5% Aldara®, la LSR severa más común es el eritema.

Con referencia ahora a la **Figura 41A,** se muestra la incidencia de los eventos adversos relacionados con el tratamiento de los individuos para los estudios combinados de 2 x 2 x 2 y 3 x 3 x 3. Ello demuestra que la incidencia de los eventos adversos es menos favorable en los estudios de 3 x 3 x 3 que en los estudios de 2 x 2 x 2.

Con referencia ahora a la **Figura 42**, se muestra el análisis de beneficio/riesgo para (1) las formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23**, que se utilizan en los estudios de 2 x 2 x 2 semanas del **Ejemplo 24**, y (2) la crema de imiquimod al 5% Aldara®, para tratar la queratosis actínica. Como se muestra, la formulación de imiquimod de 3,75% proporciona un beneficio de eficacia en aumento a la formulación de imiquimod de 2,5% de acuerdo con lo definido por los resultados de la eliminación completa, la eliminación parcial y los porcentajes medios de reducciones. La formulación de imiquimod de 3,75% proporciona una eficacia comparable a la crema de imiquimod Aldara® al 5% de acuerdo con lo definido por la eliminación parcial y los porcentajes de reducciones no obstante las diferencias en el tamaño de las zonas de tratamiento y las cantidades en la línea de base de lesiones de AK en los estudios de las formulaciones de imiquimod de 3,75% y 5%. En cuanto al riesgo, las incidencias de eritema severo y las incidencias de los períodos de descanso entre las formulaciones de imiquimod de 2,5%, 3,75% y 5% (Aldara®) son generalmente similares (es decir que se hallan dentro de aproximadamente el 10% entre ellas). Como se observa con la evaluación de los beneficios, estos resultados se producen no obstante las diferencias en el tamaño de las zonas de tratamiento y las cantidades de lesiones de AK en la línea de base en los estudios de las formulaciones de imiquimod de 2,5%, 3,75% y 5%. La tercera medida del riesgo, es decir la incidencia de las reacciones en el sitio de aplicación, muestra bajas tasas de incidencia para ambas

formulaciones de imiquimod de 2,5% y 3,75% y una tasa mínima de incidencia 3 veces mayor con la formulación de crema de imiquimod de 5% Aldara®.

Ejemplo 28

Ocho casos clínicos individuales - Cuatro casos clínicos de 2 ciclos de dos semanas individuales y cuatro casos clínicos de 2 ciclos de tres semanas individuales

Este **ejemplo 28** se refiere a ocho casos clínicos donde los individuos diagnosticados con queratosis actínica se tratan con alguna de las formulaciones de imiquimod de baja concentración en dosis de 2,5% y 3,75% del **Ejemplo 23**, de acuerdo con un regimen de tratamiento de dos ciclos de 2 semanas en tratamiento x 2 semanas sin tratamiento x 2 semanas en tratamiento o un regimen de tratamiento de dos ciclos de 3 semanas de tratamiento x 3 semanas sin tratamiento x 3 semanas de tratamiento, de acuerdo con lo descripto en la presente. Véanse, por ejemplo, las **Figuras 43-50** para un resumen de los resultados.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 43**, una persona blanca de sexo masculino de 39 años posee un conteo de lesiones de AK de 11 sobre su cuero cabelludo con alopecia al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención, todo el cuero cabelludo con alopecia se trata diariamente con una única dosis de una formulación de imiquimod al 2,5% del **Ejemplo 23**. La formulación de 2,5% de imiquimod se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/paquete. La cantidad de paquetes promedio que se utilizan para esta persona blanca de sexo masculino de 39 años de edad para cada dosis diaria individual es 1,25 paquete. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, esta persona de 39 años de edad, de raza blanca y sexo masculino no pierde ninguna dosis ni toma un período de descanso.

Con referencia ahora a la **Figura 43,** el hombre de raza blanca de 39 años de edad se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se aplica una dosis (1,25 paquete en promedio) de la formulación de imiquimod de 2,5% en todo su cuero cabelludo con alopecia una vez por día durante 14 días. Durante los 14 días siguientes, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento idéntico al utilizado durante el primer ciclo. Al finalizar el segundo ciclo, la persona de sexo masculino de 39 años de edad y raza blanca se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 14 semanas, esta persona se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, con inclusión de eritema y eventos

adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 2, (c) la semana 6, (d) la semana 10 y (e) la semana 14.

Con referencia aún a la **Figura 43**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 11 lesiones de AK y un puntaje 0 de reacción local de la piel (eritema). En la semana 2, el conteo de lesiones de AK es IND, pero existe un puntaje de eritemas por reacción local de la piel de 2. En la semana 6, el conteo de lesiones de AK permanece IND, pero el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel se reduce a 1. En la semana 14, el conteo de lesiones de AK permanece en 0 (eliminación total) y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel regresa al puntaje normal o la línea de base. Se informa una linfadenopatía como un evento adverso relacionado.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 43**, demuestra una eficacia sin reacciones locales de la piel o eventos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que la eliminación total o completa se logra con una formulación de imiquimod al 2,5% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el cuero cabelludo con alopecia de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un período de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 43**, también demuestra el único patrón bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 44**, una persona de sexo masculino de 74 años de edad y raza blanca con tipo de piel de Fitzpatrick II posee un conteo de 8 lesiones de AK sobre su cuero cabelludo con alopecia al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención, se trata todo el cuero cabelludo con alopecia en forma diaria con una única dosis de una formulación de imiquimod al 2,5% del **Ejemplo 23**. La formulación de 2,5% de imiquimod se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/paquete. La cantidad de paquetes promedio que se utiliza para esta persona blanca de sexo masculino de 74 años de edad para cada dosis diaria individual es 2,0 paquetes. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, esta persona de 74 años de edad, de raza blanca y sexo masculino no pierde ninguna dosis ni toma un período de descanso.

Con referencia ahora a la **Figura 44,** el hombre de raza blanca de 74 años de edad se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se

aplica una dosis (2,0 paquetes en promedio) de la formulación de imiquimod de 2,5% en todo su cuero cabelludo con alopecia una vez por día durante 14 días. Durante los 14 días siguientes, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento idéntico al utilizado durante el primer ciclo. Al finalizar el segundo ciclo, la persona de sexo masculino de 74 años de edad y raza blanca se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 14 semanas, la persona de sexo masculino de 74 años de edad y raza blanca se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, con inclusión de eritema y eventos adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 2, (c) la semana 4, (d) la semana 6, (e) la semana 10 y (f) la semana 14.

Con referencia aún a la **Figura 44**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 8 lesiones de AK y un puntaje 0 de reacción local de la piel (eritema), un puntaje de la línea de base de 0. En la semana 2, el conteo de lesiones de AK es 19, pero existe un puntaje de eritemas por reacción local de la piel de 2. En la semana 4, el conteo de lesiones de AK se reduce a 12 y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel se reduce a 1. En la semana 6, el conteo de lesiones de AK aumenta a 33 y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel aumenta a 3. En la semana 10, el conteo de lesiones de AK se reduce a 1 y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel es ahora 0. En la semana 14, el conteo de lesiones de AK es hasta 2 (eliminación parcial) y el puntaje del eritema por reacción local de la piel permanece en 0 o igual que en el puntaje de la línea de base. No se informa ningún evento adverso.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 44**, demuestra una eficacia sin reacciones locales de la piel o efectos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que se logra una reducción en las lesiones de AK (eliminación parcial) de aproximadamente 75% de la línea de base con una formulación de 2,5% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el cuero cabelludo con alopecia de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un período de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 44**, es otro ejemplo del único patrón bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 45**, una persona de sexo femenino, 66 años de edad, blanca, con tipo de piel de Fitzpatrick II posee un conteo de 9 lesiones de AK en su rostro al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención, se trata todo su rostro en forma diaria con una sola dosis de una formulación de imiquimod al 3,7%del **Ejemplo 23**. La formulación de imiquimod al 3,75% se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/envase. La cantidad promedio de envases que se utiliza para esta persona de sexo femenino, 66 años de edad, blanca, para cada dosis diaria individual es 1,26 paquetes. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, esta persona no pierde ninguna dosis el día 29 y y tomó períodos descanso los días 11, 12, 13 y 14.

Con referencia ahora a la **Figura 45**, la persona de sexo femenino, de 66 años de edad, blanca, se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se aplica una dosis (1,26 paquete en promedio) de la formulación de imiquimod al 3,75% en todo su rostro una vez por día durante 14 días. Durante los siguientes 14 días, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento de manera idéntica al tratamiento utilizado durante el primer ciclo. Al final del segundo ciclo, esta persona se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 14 semanas, la persona de sexo femenino, de 66 años de edad, de raza blanca, se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, que incluyen eritemas, y eventos adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 2, (c) la semana 6 y (d) la semana 14.

Con referencia aún a la **Figura 45**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 9 lesiones de AK y un puntaje 0 de reacciones locales en la piel (eritema). En la semana 2, el conteo de lesiones de AK es IND, pero existe un puntaje de 2 de eritema por reacciones locales de la piel. En la semana 6, el conteo de lesiones de AK permanece como IND, pero se reduce a 1 el puntaje de eritema por reacciones locales de la piel. En la semana 14, el conteo de lesiones de AK es 0 (eliminación total) y el puntaje de eritema por reacciones locales de la piel permanece en 1. Se informan mareos, picazones faciales, quemaduras solares (leves) como eventos adversos relacionados.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 45**, demuestra una eficacia sin reacciones locales de la piel o efectos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que se logra una eliminación total con una formulación de imiquimod de 3,75% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el

rostro de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un período de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 45**, también demuestra el único patrón bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 46**, una persona de sexo masculino de 73 años de edad y raza blanca con tipo de piel de Fitzpatrick II posee un conteo de 9 lesiones de AK en su rostro al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención, se trata todo el rostro en forma diaria con una única dosis de una formulación de imiquimod al 3,75% del **Ejemplo 23**. La formulación de imiquimod de 3,75% se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/paquete. La cantidad de paquetes promedio que se utiliza para esta persona blanca de sexo masculino de 73 años de edad para cada dosis diaria individual es 1,18 paquete. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, esta persona de 73 años de edad, de raza blanca y sexo masculino no pierde ninguna dosis ni toma un período de descanso.

Con referencia ahora a la **Figura 46,** la persona de sexo masculino, de raza blanca y 73 años de edad se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se aplica una dosis (1,18 paquete en promedio) de la formulación de imiquimod de 3,75% en todo su rostro una vez por día durante 14 días. Durante los 14 días siguientes, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento idéntico al utilizado durante el primer ciclo. Al finalizar el segundo ciclo, la persona de sexo masculino de 73 años de edad y raza blanca se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 14 semanas, la persona de sexo masculino de 73 años de edad y raza blanca se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, con inclusión de eritema y eventos adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 2, (c) la semana 4, (d) la semana 6, (e) la semana 10 y (f) la semana 14.

Con referencia aún a la **Figura 46**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 9 lesiones de AK y un puntaje 0 de reacción local de la piel (eritema). En la semana 2, el conteo de lesiones de AK es 22, pero existe un puntaje de eritemas por reacción local de la piel de 3. En la semana 4, el conteo de lesiones de AK se reduce a 3 y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel se reduce a 0. En la semana 6, el conteo de lesiones de AK aumenta a 5 y el puntaje

de eritemas por reacciones locales de la piel aumenta a 2. En la semana 10, el conteo de lesiones de AK se reduce a 2 y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel es ahora 0. En la semana 14, el conteo de lesiones de AK permanece en 2 (eliminación parcial) y el puntaje del eritema por reacción local de la piel permanece en 0 o igual que en el puntaje de la línea de base. No se informa ningún evento adverso.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 46**, demuestra además una eficacia sin reacciones locales de la piel o efectos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que se logra una reducción en las lesiones de AK (eliminación parcial) mayor que aproximadamente 75% de la línea de base con una formulación de imiquimod al 3,75% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el rostro de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un regimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 46**, es otro ejemplo del único patrón bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 2 x 2 x 2 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 47**, una persona de sexo masculino de 70 años de edad y raza blanca posee un conteo de 10 lesiones de AK en su rostro al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención, se trata todo el rostro en forma diaria con una única dosis de una formulación de imiquimod al 2,5% del **Ejemplo 23**. La formulación de imiquimod de 2,5% se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/paquete. La cantidad de paquetes promedio que se utiliza para esta persona blanca de sexo masculino de 70 años de edad para cada dosis diaria individual es 2,0 paquetes. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, esta persona de 70 años de edad, de raza blanca y sexo masculino no pierde ninguna dosis ni toma un período de descanso.

Con referencia ahora a la **Figura 47,** la persona de sexo masculino, de raza blanca y 70 años de edad se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se aplica una dosis (2,0 paquetes en promedio) de la formulación de imiquimod de 2,5% en todo su rostro una vez por día durante 21 días. Durante los 21 días siguientes, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento idéntico al utilizado durante el primer ciclo. Al finalizar el segundo ciclo, la persona de sexo masculino de 70 años de edad y raza

blanca se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 17 semanas, la persona de sexo masculino de 70 años de edad y raza blanca se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, con inclusión de eritema y eventos adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 3, (c) la semana 9, y (d) la semana 17.

Con referencia aún a la **Figura 47**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 10 lesiones de AK y un puntaje de 1 de reacción local de la piel (eritema). En la semana 3, el conteo de lesiones de AK es IND, pero existe un puntaje de eritemas por reacción local de la piel de 3. En la semana 9, el conteo de lesiones de AK aumenta a 13 pero el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel permanece en 3. En la semana 17, el conteo de lesiones de AK se reduce a 5 (eliminación parcial) y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel regresa a 1, es decir, puntaje normal o de la línea de base. No se registra ningún evento adverso.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 47**, demuestra además una eficacia sin reacciones locales de la piel o efectos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que se logra una eliminación parcial con una formulación de imiquimod al 2,5% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el rostro de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un regimen de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 47**, también demuestra el único patrón bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 48**, una persona de sexo femenino, 65 años de edad, blanca, posee un conteo de 7 lesiones de AK en su rostro al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención, se trata todo su rostro en forma diaria con una sola dosis de una formulación de imiquimod al 2,5% del **Ejemplo 23**. La formulación de imiquimod al 2,5% se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/envase. La cantidad promedio de envases que se utiliza para esta persona de sexo femenino, 65 años de edad, blanca, para cada dosis diaria individual es 1,69 paquetes. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, esta persona no pierde ninguna dosis ni toma un período de descanso.

Con referencia ahora a la **Figura 48**, la persona de sexo femenino, de 65 años de edad, blanca, se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se aplica una dosis (1,69 paquete en promedio) de la formulación de imiquimod al 2,5% en todo su rostro una vez por día durante 21 días. Durante los siguientes 21 días, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento de manera idéntica al tratamiento utilizado durante el primer ciclo. Al final del segundo ciclo, esta persona se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 17 semanas, la persona de sexo femenino, de 65 años de edad, de raza blanca, se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, que incluyen eritemas, y eventos adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 3, (c) la semana 9 y (d) la semana 17.

Con referencia aún a la **Figura 48**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 7 lesiones de AK y un puntaje 1 de reacciones locales en la piel (eritema). En la semana 3, el conteo de lesiones de AK es 1, pero existe un puntaje de eritema por reacciones locales de la piel permanece en 1. En la semana 9, tanto el conteo de lesiones de AK permanece como el puntaje de eritema por reacciones locales de la piel se reducen a 0. En la semana 17, el conteo de lesiones de AK permanece en 0 (eliminación completal) y el puntaje de eritema por reacciones locales de la piel permanece en 0, es decir, inferior al puntaje normal o de línea de base. Todos los eventos adversos se registran como no relacionados.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 48**, demuestra una eficacia sin reacciones locales de la piel o efectos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que se logra una eliminación completa con una formulación de imiquimod de 2,5% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el rostro de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un período de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 48**, también demuestra el único patrón bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 49**, una persona de sexo masculino de 79 años de edad y raza blanca posee un conteo de 14 lesiones de AK en su rostro al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención,

se trata todo el rostro en forma diaria con una única dosis de una formulación de imiquimod al 3,75% del **Ejemplo 23**. La formulación de imiquimod de 3,75% se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/paquete. La cantidad de paquetes promedio que se utiliza para esta persona blanca de sexo masculino de 79 años de edad para cada dosis diaria individual es 1,14 paquete. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, esta persona de 79 años de edad, de raza blanca y sexo masculino no pierde ninguna dosis ni toma un período de descanso.

Con referencia ahora a la **Figura 49,** la persona de sexo masculino, de raza blanca y 79 años de edad se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se aplica una dosis (1,14 paquete en promedio) de la formulación de imiquimod de 3,75% en todo su rostro una vez por día durante 21 días. Durante los 21 días siguientes, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento idéntico al utilizado durante el primer ciclo. Al finalizar el segundo ciclo, la persona de sexo masculino de 79 años de edad y raza blanca se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 17 semanas, la persona de sexo masculino de 79 años de edad y raza blanca se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, con inclusión de eritema y eventos adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 3, (c) la semana 9, y (d) la semana 17.

Con referencia aún a la **Figura 49**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 14 lesiones de AK y un puntaje de 1 de reacción local de la piel (eritema). En la semana 3, el conteo de lesiones de AK es 16, y el puntaje de eritemas por reacción local de la piel aumenta a 3. En la semana 9, sin embargo, el conteo de lesiones de AK cae a 6 y el puntaje de eritema por reacciones locales de la piel se reduce a 2. En la semana 17, el conteo de lesiones de AK es 0 (eliminación total o completa) y el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel cae a 0, inferior al normal o de la línea de base. No se informan eventos adversos.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 49**, demuestra además una eficacia sin reacciones locales de la piel o efectos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que se logra una eliminación total o completa con una formulación de imiquimod al 3.75% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el rostro de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un regimen de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 49**, también demuestra el único patrón

bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con el caso clínico resumido en la **Figura 50**, una persona blanca de sexo masculino de 78 años posee un conteo de lesiones de AK de 8 sobre su cuero cabelludo con alopecia al inicio del tratamiento. Concordante con la presente invención, todo el cuero cabelludo con alopecia se trata diariamente con una única dosis de una formulación de imiquimod al 3,75% del **Ejemplo 23**. La formulación de 3,75% de imiquimod se envasa en paquetes individuales en una cantidad de 250 mg/paquete. La cantidad de paquetes promedio que se utilizan para esta persona blanca de sexo masculino de 78 años de edad para cada dosis diaria individual es 2,0 paquetes. Durante el período de tratamiento de dos ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, esta persona de 78 años de edad, de raza blanca y sexo masculino no pierde ninguna dosis ni toma un período de descanso.

Con referencia ahora a la **Figura 50,** el hombre de raza blanca de 78 años de edad se trata de la siguiente manera: durante el primer ciclo de tratamiento, se aplica una dosis (2,0 paquetes en promedio) de la formulación de imiquimod de 3,75% en todo su cuero cabelludo con alopecia una vez por día durante 21 días. Durante los 21 días siguientes, se suspende el tratamiento. Durante el segundo ciclo de tratamiento, se realiza el tratamiento idéntico al utilizado durante el primer ciclo. Al finalizar el segundo ciclo, la persona de sexo masculino de 78 años de edad y raza blanca se monitorea durante 8 semanas adicionales. Durante todas las 17 semanas, esta persona se monitorea para determinar la eliminación total o parcial, las reacciones locales de la piel, con inclusión de eritema y eventos adversos en (a) la línea de base, (b) la semana 3, (c) la semana 9, y (d) la semana 17.

Con referencia aún a la **Figura 50**, en la línea de base antes de la terapia, existe un conteo de 8 lesiones de AK y un puntaje 1 de reacción local de la piel (eritema). En la semana 3, el conteo de lesiones de AK es IND, pero existe un puntaje de eritemas por reacción local de la piel de 3. En la semana 9, el conteo de lesiones de AK es hasta 2, pero el puntaje de eritemas por reacciones locales de la piel se reduce a 1. En la semana 17, el conteo de lesiones de AK y el puntaje de eritema por reacciones locales de la piel se hallan en 0, Todos los eventos adversos que se producen se registran como no relacionados con el tratamiento.

Por lo tanto, este caso clínico que se resume en la **Figura 50**, demuestra una eficacia sin reacciones locales de la piel o eventos adversos que limiten el tratamiento y además demuestra que la eliminación completa se logra con una formulación de imiquimod al 3,75% del **Ejemplo 23** cuando se aplica a todo el cuero cabelludo con alopecia de un individuo diagnosticado con queratosis actínica siguiendo un período de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas. Este **Ejemplo 28**, de acuerdo con lo descripto en la **Figura 50**, es otro ejemplo del único patrón bimodal o de lomo de camello en cuanto al puntaje de reacciones locales de la piel para eritemas durante el regimen de tratamiento de 2 ciclos de 3 x 3 x 3 semanas, que se genera cuando se siguen las duraciones breves de terapia de acuerdo con la presente invención. En el **Ejemplo 23** anterior, las formulaciones 126 y 182, donde el ácido graso es isa, son las formulaciones que se utilizan en los **Ejemplos 24-28** y en las **Figuras 1-54** expuestas y descriptas en la presente precedentemente. Además, las formulaciones isa 126 y 182 pasan la prueba de PET cuando se almacenan a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 3 meses.

Las descripciones completas de las patentes de invención, documentos de patentes de invención y las publicaciones citadas en la presente se incorporan en su totalidad a modo de referencia como si cada una de ellas se incorporase individualmente, En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, con inclusión de las definiciones. Diversas modificaciones y alteraciones de la presnte invención se harán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance y el espíritu de la presente invención. Las realizaciones ilustrativas y los ejemplos se proporcionan como ejemplos solamente y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. El alcance de la invención se encuentra limitado sólo por las reivindiaciones establecidas a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 6 semanas para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

2. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 4 semanas para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

3. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

4. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 2 semanas para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

5. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta tres semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

6. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante 3 semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta tres semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante 3 semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el imiquimod se aplica de acuerdo con un régimen de tratamiento de 3 X 3 X3.

8. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta dos semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta dos semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta dos semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

9. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante dos semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta dos semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante dos semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación parcial de las lesiones de queratosis actínica (AK).

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el imiquimod se aplica de acuerdo con un régimen de tratamiento de 2 X 2 X 2.

11. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 6 semanas para lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

12. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 4 semanas para

lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

13. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

14. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 2 semanas para lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

15. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta tres semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

16. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante 3 semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta tres semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante 3 semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el imiquimod se aplica de acuerdo con un régimen de tratamiento de 3 X 3 X3.

18. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta dos semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta dos semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta dos semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

19. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante dos semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta dos semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante dos semanas para completar un segundo ciclo para lograr por lo menos una eliminación completa de las lesiones de queratosis actínica (AK).

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el imiquimod se aplica de acuerdo con un régimen de tratamiento de 2 X 2 X 2.

21. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 6 semanas para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

22. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 4 semanas para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

23. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

24. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 2 semanas para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

25. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta tres semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta 3 semanas para completar un segundo ciclo para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

26. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante 3 semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta tres semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante 3 semanas para completar un segundo ciclo para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el imiquimod se aplica de acuerdo con un régimen de tratamiento de 3 X 3 X3.

28. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta dos semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta dos semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante hasta dos semanas para completar un segundo ciclo para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

29. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende:

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante dos semanas para completar un primer ciclo,

descansar durante hasta dos semanas, en donde no se aplica imiquimod al sujeto,

aplicar una cantidad efectiva de imiquimod a un área de tratamiento una vez por día durante dos semanas para completar un segundo ciclo para lograr una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica (AK).

30. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el imiquimod se aplica de acuerdo con un régimen de tratamiento de 2 X 2 X 2.

31. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde la cantidad efectiva de imiquimod se aplica a partir de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis.

32. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis comprende imiquimod y un ácido graso.

33. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el ácido graso es seleccionado entre un grupo formado por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico no refinado, ácido linoleico, ácido isosteárico y ácido oleico súper refinado.

34. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor del 1% a alrededor de 4,25% peso/pero.

35. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0% y 4,25%.

36. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75% y 4,0%.

37. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5% y 3,75%.

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de alrededor de 2,5%.

39. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de alrededor de 3,75%.

40. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el ácido graso es ácido oleico sin refinar.

41. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el ácido graso es ácido oleico refinado.

42. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el ácido graso es ácido isosteárico.

43. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis es seleccionada entre un grupo formado por las formulaciones incluidas en la Tabla 9.

44. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis a un área de tratamiento una vez por día durante una terapia de corta duración para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

45. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis es seleccionada entre el grupo formado por formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis que se indican en el Ejemplo 23.

46. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis que comprende imiquimod a alrededor de 3,75% en peso a un área de tratamiento una vez por día de acuerdo con una terapia de corta duración para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

47. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la formulación de imiquimod al 3,75% es seleccionada entre el grupo formado por las formulaciones de imiquimod al 3,75% indicadas en el Ejemplo 23.

48. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende: aplicar una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis que comprende imiquimod a alrededor de 2,5% en peso a un área de tratamiento una vez por día de acuerdo con una terapia de corta duración para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

49. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la formulación de imiquimod al 2,5% es seleccionada entre el grupo formado por las formulaciones de imiquimod al 2,5% indicadas en el Ejemplo 23.

50. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende aplicar a un área de tratamiento una vez por día durante una terapia de corta duración una formulación de baja concentración en dosis que comprende alrededor de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina (imiquimod) al 3,75% en peso, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para imiquimod, en donde dicho vehículo comprende un ácido graso, para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

51. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la formulación de imiquimod al 3,75% es seleccionada entre el grupo formado por las formulaciones de imiquimod al 3,755% indicadas en el Ejemplo 23.

52. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el ácido graso es seleccionado entre el grupo formado por ácido palmítico, ácido linoleico, ácido oleico no refinado, ácido oleico súper refinado, ácido esteárico, ácido isosteárico y mezclas de los mismos.

53. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende aplicar a un área de tratamiento una vez por día durante una terapia de corta duración una formulación de baja concentración en dosis que comprende alrededor de 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina (imiquimod) al 2,5% en peso, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para imiquimod, en donde dicho vehículo comprende un ácido graso, para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

54. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la formulación de imiquimod al 2,5% es seleccionada entre el grupo formado por las formulaciones de imiquimod al 2,5% indicadas en el Ejemplo 23.

55. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende aplicar a un área de tratamiento una vez por día durante una terapia de corta duración una formulación de baja concentración en dosis que comprende alrededor de 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina (imiquimod) al 3,75% en peso, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para imiquimod, en donde dicho vehículo

comprende un ácido graso, para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

56. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 54, en donde la formulación de imiquimod al 3,75% es seleccionada entre el grupo formado por las formulaciones de imiquimod al 3,75% indicadas en el Ejemplo 23.

57. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica, en donde dicho método comprende aplicar a un área de tratamiento una vez por día durante una terapia de corta duración una formulación de baja concentración en dosis que comprende alrededor de 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina (imiquimod) al 2,5% en peso, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para imiquimod, en donde dicho vehículo comprende un ácido graso, para suministrar una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

58. Un método para tratar a un sujeto al que se le diagnostica queratosis actínica de acuerdo con la reivindicación 56, en donde la formulación de imiquimod al 2,5% es seleccionada entre el grupo formado por las formulaciones de imiquimod al 2,5% indicadas en el Ejemplo 23.

59. Una formulación de imiquimod para tratar queratosis actínica, en donde dicha formulación de imiquimod comprende:

una baja concentración en dosis de 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina (imiquimod), y

un vehículo farmacéuticamente aceptable para imiquimod, en donde dicho vehículo comprende un ácido graso, para aplicación a un área de tratamiento una vez al día durante una terapia de corta duración para suministrar en forma tópica o transdérmica una cantidad efectiva de imiquimod al área de tratamiento para tratar queratosis actínica.

60. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde dicha aplicación de dicha formulación de imiquimod se realiza sin inducir reacciones de la piel locales importantes o irritaciones en el área de tratamiento o efectos adversos que limiten el tratamiento y que podrían causar una terminación de la terapia prematura o períodos de descanso voluntarios significativos de varios días que generalmente se asocian con terapias de mayores concentraciones de imiquimod.

61. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis es

seleccionada entre un grupo de formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis que se indican en la Tabla 9.

62. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el ácido graso es seleccionado entre el grupo formado por ácido palmítico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido isosteárico, ácido oleico no refinado, ácido oleico súper refinado, y mezclas de los mismos.

63. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la menor concentración en dosis de imiquimod es de alrededor de 3,75%.

64. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la formulación de imiquimod al 3,75% es seleccionada entre un grupo formado por las formulaciones de imiquimod al 3,75% en el Ejemplo 23.

65. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el ácido graso es seleccionado entre el grupo formado por ácido palmítico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido isosteárico, ácido oleico no refinado, ácido oleico súper refinado, y mezclas de los mismos.

66. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el ácido graso es ácido isosteárico.

67. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la menor concentración en dosis de imiquimod es de alrededor de 2,5%.

68. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 66, en donde la formulación de imiquimod al 2,5% es seleccionada entre el grupo formado por formulaciones de imiquimod al 2,5% en el Ejemplo 23.

69. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 67, en donde el ácido graso es seleccionado entre el grupo formado por ácido palmítico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido isosteárico, ácido oleico no refinado, ácido oleico súper refinado, y mezclas de los mismos.

70. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 67, en donde el ácido graso es ácido isosteárico.

71. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 1,0% y 4,25%.

72. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0% y 4,25%.

73. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75% y 4,0%.

74. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5% y 3,75%.

75. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de alrededor de 2,5%.

76 Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de alrededor de 3,75%.

77. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el ácido graso está presente en una cantidad de entre alrededor del 5% y el 30% en peso.

78. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis posee velocidades de liberación proporcionales a la dosis con respecto a tanto las velocidades de liberación de imiquimod como la cantidad total de imiquimod liberada, con relación a la crema imiquimod al 5% Aldara®.

79. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el ácido graso es ácido isosteárico.

80. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el imiquimod se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 3,75% en peso.

81. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el imiquimod se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 2,5% en peso.

82. Una formulación de imiquimod de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-80, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis es bioequivalente.

83. Una formulación de imiquimod de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-80, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis es terapéuticamente equivalente.

84. Una formulación de imiquimod de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-80, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis es farmacéuticamente equivalente.

85. Una formulación de imiquimod de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-80, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis es intercambiable.

86. Una formulación de imiquimod de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-80, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis permanece libre de productos de degraduación cuando se almacena a alrededor de 25°C/60% Humedad Relativa, alrededor de 30°C/65%Humedad Relativa sobre alrededor de uno, alrededor de dos, alrededor de tres y alrededor de seis meses y cuando se analiza a alrededor de 318 nm de longitud de onda.

87. Una formulación de imiquimod de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-80, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis posee un perfil en suero in vivo seleccionado entre el grupo formado por:

(a) Una Tmax Día 21 de alrededor de 4 horas a alrededor 16 horas y preferentemente una Tmax media de alrededor de 7,4 horas con una desviación estándar ("SD") de alrededor de 3,5, una Tmax media de alrededor de 9 horas y una Tmax media geométrica de alrededor de 6,6 horas y un coeficiente de variación ("CV") de alrededor de 48%;

(b) Un Cmax Día 21 de alrededor 0,07 a alrededor 0,6 ng/ml y preferentemente una Cmax medio de alrededor 0,3 ng/ml con una desviación estándar de alrededor de 0,16, una Cmax media de alrededor de 0,35 y una Cmax medio geométrica de alrededor de 0,27 ng/ml y un coeficiente de variación de alrededor de 49 %;

(c) Un Día $T_{1/2}$ de alrededor de 9,7 a alrededor de 84 horas y preferentemente una T1/2 medio de alrededor de 29.3 horas con una desviación convencional de alrededor de 17, una T1/2 media de alrededor de 25,6 horas y una T1/2 media geométrica de alrededor de 26 horas y un coeficiente de variación de alrededor de 58%;

(d) una AUC0-24 Día 21 de alrededor de 1,1 a alrededor de 12 ng hr/ml y preferentemente una AUC0-24 medio de alrededor de 6 ng hr/ml con una desviación estándar de alrededor de 3, una UC0-24 media de alrededor de ng hr/ml y una AUC0-24 media de alrededor de ng hr/ml y coeficiente de variación de alrededor de 52%;

(e) λz de alrededor de 0,03 hr-1 con una desviación estándar de alrededor de 0,01, una λz media de alrededor de 25,6 hr-1 y un λz medio geométrica de alrededor de 0,03 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 49%;

(f) Un Cmin Día 21 de alrededor de 0,06 a alrededor de 0,4 y preferentemente una Cmin de alrededor de 0,20 con SD de alrededor de 0,11, Cmin media de alrededor de 0,19 y una Cmin promedio geométrica de alrededor de 0,17 y un coeficiente de variación de alrededor del 55%;

(g) En el Día 14/7 (una relación de concentración mínima en el Día 14 con respecto a la concentración mínima en el Día 7), una relación media geométrica mínima de alrededor de 1,09 con un intervalo de confianza al 90% ("CI" dentro de un rango de alrededor de 0,8 a 1,5.

(h) En el Día 21/14 (una relación de concentración mínima en el Día 21 con respecto a la concentración mínima en el Día 14), una relación promedio geométrica mínima de alrededor de 1,33 con un intervalo de confidencia del 90% (CI) dentro de un rango de entre alrededor de 0,9 y alrededor de 1,9;

(i) en el Día 22/21 (una relación de concentración mínima en el Día 22 con respecto a la concentración mínima en el Día 21) una relación media geométrica de concentración mínima de alrededor de 0,93 con un intervalo de confidencia del 90% ("CI" dentro de un rango de entre alrededor de 0,6 y alrededor de 1,3;

(j) una concentración de suero imiquimod de pico medio de alrededor de 0,323 ng/ml en el Día 21;

(k) R_{AUC} Día 21 de alrededor de 1 a alrededor de 7 y preferentemente R_{AUC} medio de alrededor de 4 con una desviación estándar de alrededor de 2, R_{AUC} media de alrededor de 3,5 y R_{AUC} medio geométrico de alrededor de 3,3 y un coeficiente de variación de alrededor de 56%;

(l) Rcmax Día 21 de alrededor de 0,5 a alrededor 5 y preferentemente Rcmax media de alrededor de 3 con una desviación estándar de alrededor de 1,5, Rcmax media de alrededor de 2,7 y una RC media geométrica de alrededor de 2,4 y un coeficiente de variación de alrededor de 54%;

(m) $L\lambda z_{eff}$ Día 21 de alrededor de 0,006 hr-1 a alrededor de 0,08 hr-1 y preferentemente Lz_{eff} medio de alrededor de 0,02 hr-1 con una desviación estándar de alrededor de 0,02, $L\lambda z_{eff}$ medio de alrededor de 0,01 hr-1 y $L\lambda z_{eff}$ medio geométrico de alrededor de 0,16 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 97%; y

(n) $T^{1/2}_{eff}$ Día 21 de alrededor de 8 hr a alrededor de 110 hr y preferentemente $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 55 hr con una desviación estándar de alrededor de 36, $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 55 hr con una desviación estándar de alrededor de 36, una $T^{1/2}_{eff}$ media de alrededor de 50 hr y una $T^{1/2}_{eff}$ media geométrica de alrededor de 41 hr-1 y un coeficiente de variación de alrededor de 66%.

88. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis logra un estado estable en alrededor de la semana 2, por ejemplo, entre alrededor del día 8 y la semana 14, cuando aproximadamente 500 mg o menos de dicha formulación se aplica diariamente durante 21 días a un área de tratamiento de alrededor de 200 cm^2 sobre la cara o cuero cabelludo con calvicie de un sujeto.

89. Una formulación de imiquimod de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de alrededor de 3,75%.

90. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel, en donde dicho patrón de joroba de camello es generado a partir del tratamiento de queratosis actínica con una cantidad efectiva de imiquimod suministrado a partir de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis cuando se aplica una vez al día de acuerdo con un régimen de tratamiento de 2X 2 X 2.

91. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 89, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 1% y alrededor de 4,25% peso/peso.

92. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 90, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0% y 4,25%.

93. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 90, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75% y 4,0%.

94. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 90, en donde la formulación

de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5% y 3,75%.

95. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 90, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de de alrededor de 2,5%.

96. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 90, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de de alrededor de 3,75%.

97. Un patrón de joroba de camello o bimodal de puntaje de eritema de reacción local de piel medio, en donde dicho patrón de joroba de camello o bimodal es generado por el tratamiento de queratosis actínica con una cantidad efectiva de imiquimod suministrado a partir de una formulación de imiquimod de menor concentración en dosis cuando se aplica una vez por día de acuerdo con un régimen de tratamiento de 2 X 2 X 2.

98. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 96, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 1% y alrededor de 4,25% peso/peso.

99. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 96, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 1,5%, 1,75%, 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75%, 4,0% y 4,25%.

100. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 96, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 2,0%, 2,25%, 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5%, 3,75% y 4,0%.

101. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 96, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de entre alrededor de 2,5%, 2,75%, 3,0%, 3,25%, 3,5% y 3,75%.

102. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 96, en donde la formulación

de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de de alrededor de 2,5%.

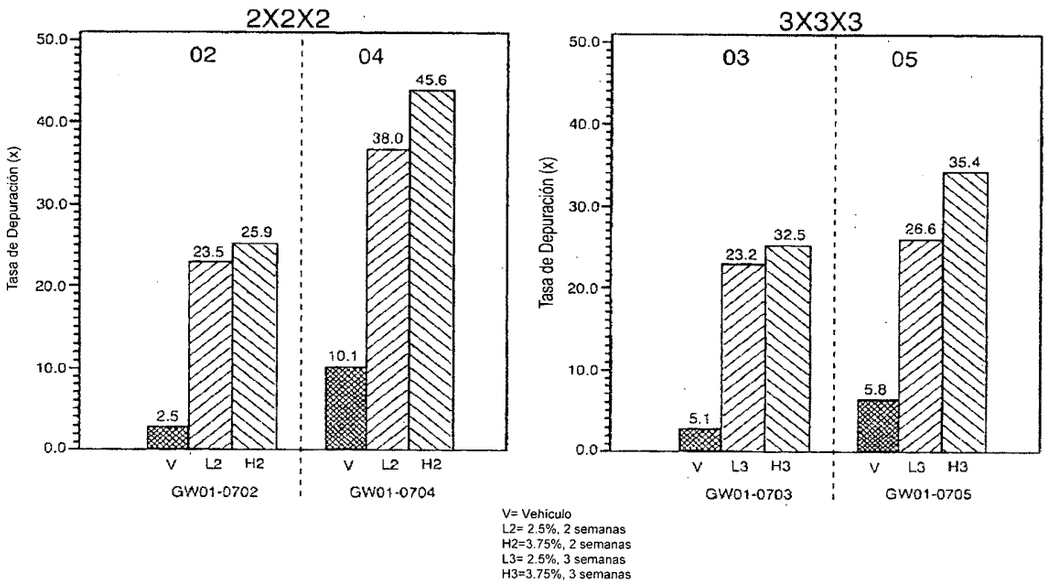
103. Un patrón de joroba de camello o bimodal de la graduación total de reacción local de piel de acuerdo con la reivindicación 96, en donde la formulación de imiquimod de menor concentración en dosis contiene imiquimod en una cantidad en peso de de alrededor de 3,75%.

RESUMEN

Se revelan y describen formulaciones farmacéuticas y métodos para el suministro tópico o transdérmico de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina, también conocido como (aka) 1-(2-metilpropil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amino, aka imiquimod, para tratar queratosis actínica con terapias de menor duración a las actualmente prescriptas para la crema imiquimod al 5% Aldara® comercialmente disponible, tal como actualmente se encuentra aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América ("FDA"). Más específicamente, también se revelan y describen formulaciones de imiquimod de menor concentración en dosis para suministrar una dosis efectiva para tratar queratosis actínica con un perfil de seguridad aceptable, pero con un régimen de dosis que es de menor duración y más conveniente para su uso por los pacientes que el régimen de dosis actualmente aprobado por la FDA para la crema imiquimod al 5% Aldara®.

FIG 1

Mediciones de Eficacia:
Tasas de Depuración Completa por Estudio



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 semanas
H2=3.75%, 2 semanas
L3= 2.5%, 3 semanas
H3=3.75%, 3 semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 1A

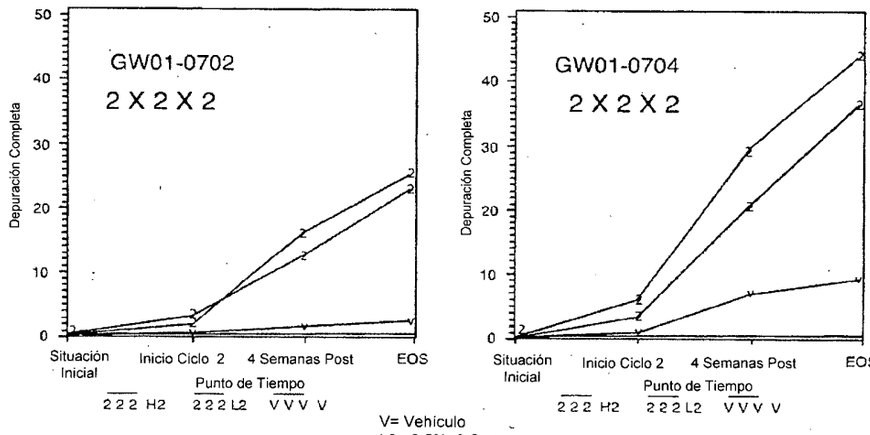
Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria
Ciclo de Régimen de Tratamiento de 2 Semanas
Población ITT

	GW01-0702			GW01-0704		
	3.75% (N=81)	2.5% (N=81)	Placebo (N=80)	3.75% (N=79)	2.5% (N=79)	Placebo (N=79)
Depuración Completa al Final del Estudio	21/81 (25.9)	19/81 (23.5)	2/80 (2.5)	36/79 (45.6)	30/79 (38.0)	8/79 (10.1)
Intervalo de confianza del 95%	16.8, 36.9	14.8, 34.2	0.3, 8.7	34.3, 57.2	27.3, 49.6	4.5, 19.0
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	–	<.001**	<.001**	--
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.777	–	–	0.358	--	–
Depuración Parcial al Final del Estudio	37/81 (45.7)	34/81 (42.0)	15/80 (18.8)	58/79 (73.4)	43/79 (54.4)	21/79 (26.6)
Intervalo de Confianza del 95%	34.6, 57.1	31.1, 53.5	10.9, 29.0	62.3, 82.7	42.8, 65.7	17.3, 37.7
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	--	<.001**	<.001**	--
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.693	--	--	0.014**	--	--
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio						
N	81	81	80	79	79	79
Media (Desviación Estándar)	-59.7 (44.4)	-52.8 (42.4)	-22.7 (55.3)	-77.9 (40.5)	-65.9 (40.0)	-32.5 (48.5)
Mediana	-72.7	-60.0	-21.1	-90.9	-76.5	-30.0
Mínimo, Máximo	100.0 a 100.0	-100.0 a 75.0	-100.0 a 300.0	-100.0 a 188.9	-100.0 a 90.0	-100.0 a 91.7
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**		<.001**	<.001**	
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.336			0.060		

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 2

Mediciones de Eficacia:
Depuración Completa por Punto de Tiempo



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 2A

Tasa de Depuración Completa vs Semana de Estudio
Población ITT

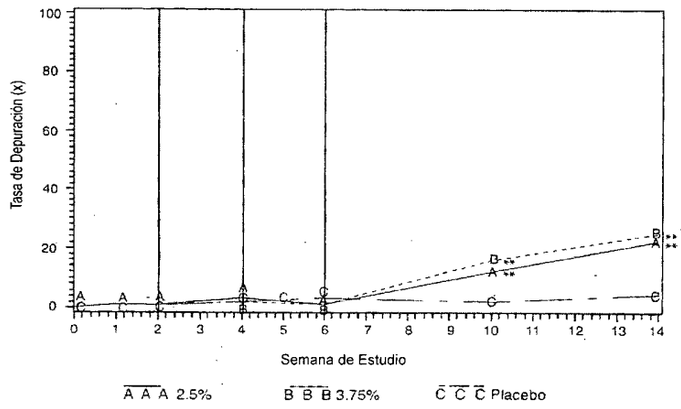
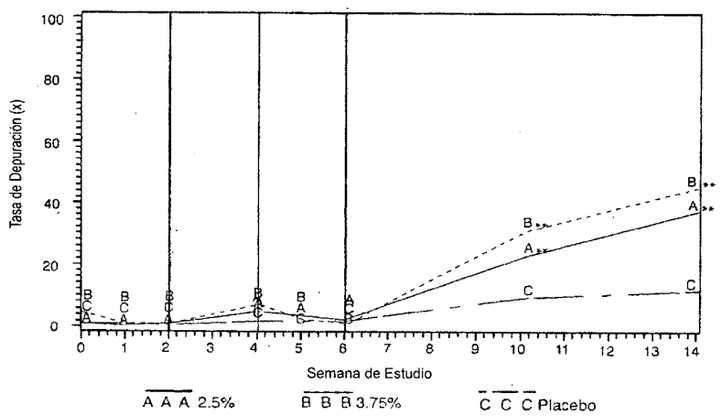


FIG. 2B

Tasa de Depuración Completa vs Semana de Estudio
Población ITT



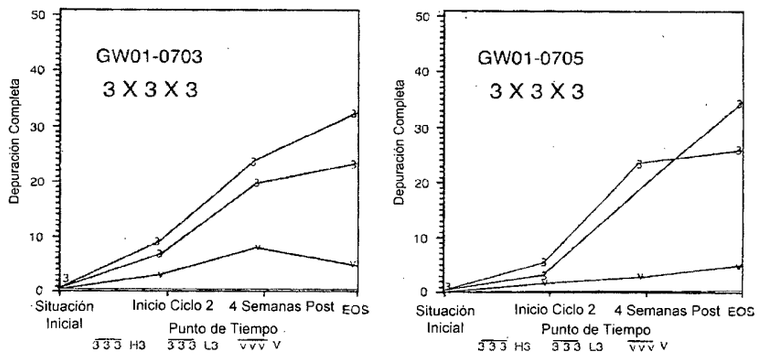
HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

239
180

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 3

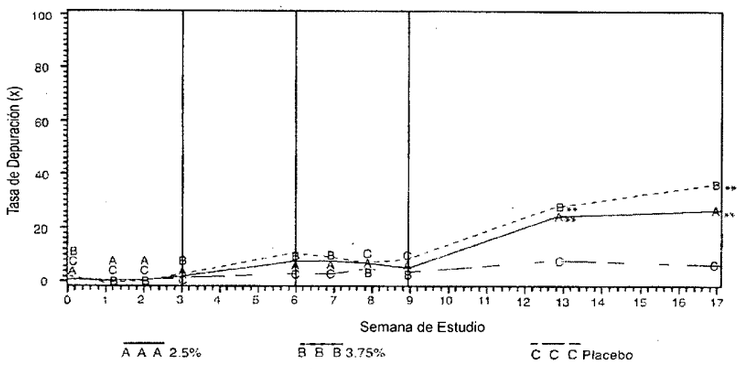
Mediciones de Eficacia:
Depuración Completa por Punto de Tiempo



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

FIG. 3A

Tasa de Depuración Completa vs Semana de Estudio
Población ITT

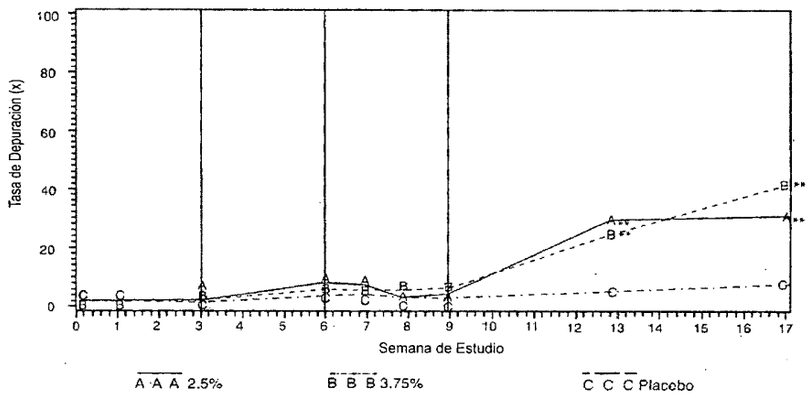


HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 3B

Tasa de Depuración Completa vs Semana de Estudio
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 4A

Tasa de Depuración Parcial al Final de Estudio
Régimen de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas
Población ITT

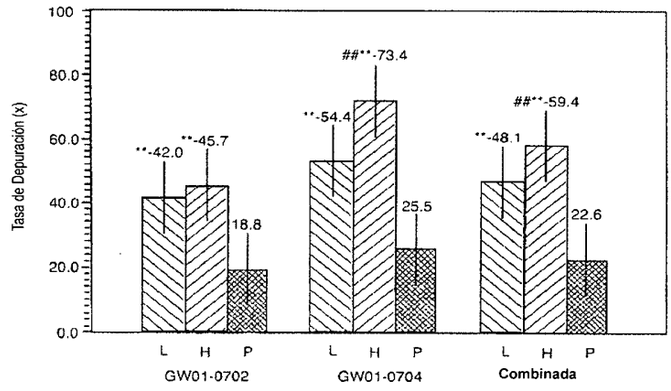
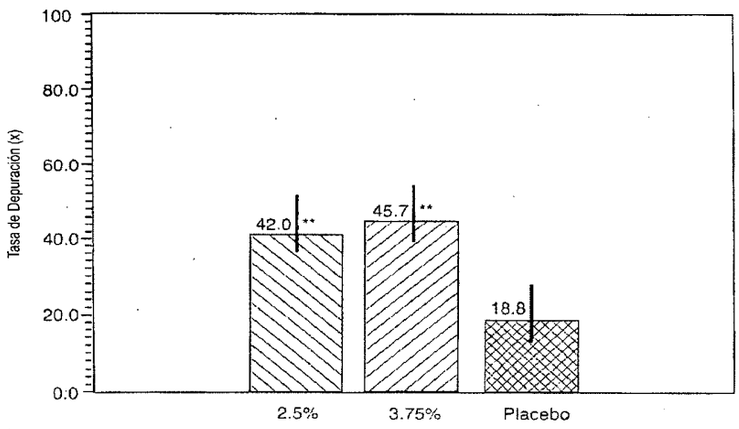


FIG. 4B

Tasa de Depuración Parcial en la Semana 14
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 4C

Tasa de Depuración Parcial en la Semana 14
Población ITT

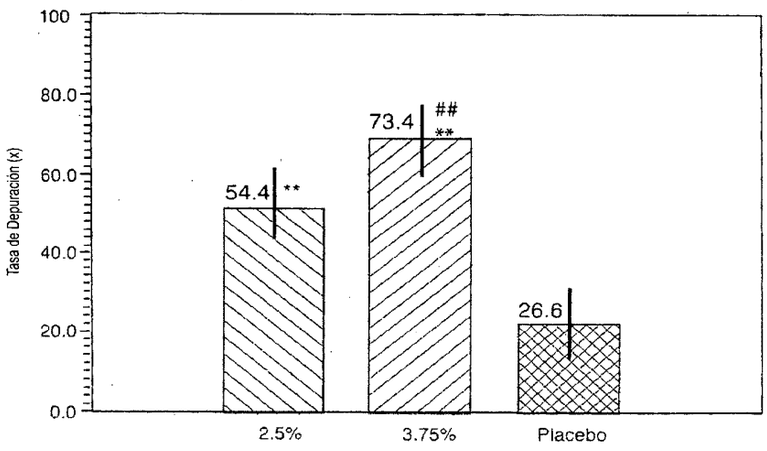
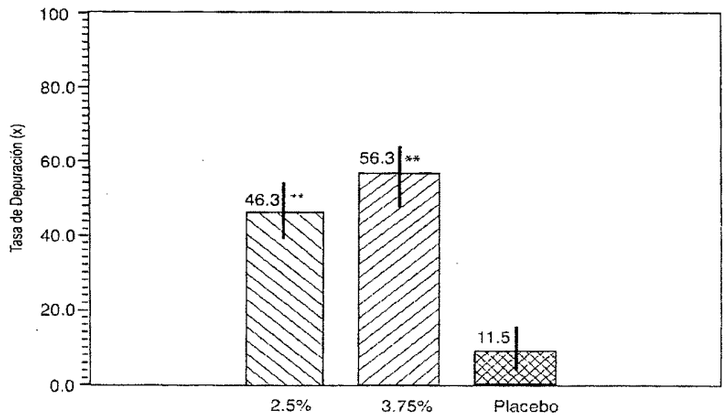


FIG. 4D

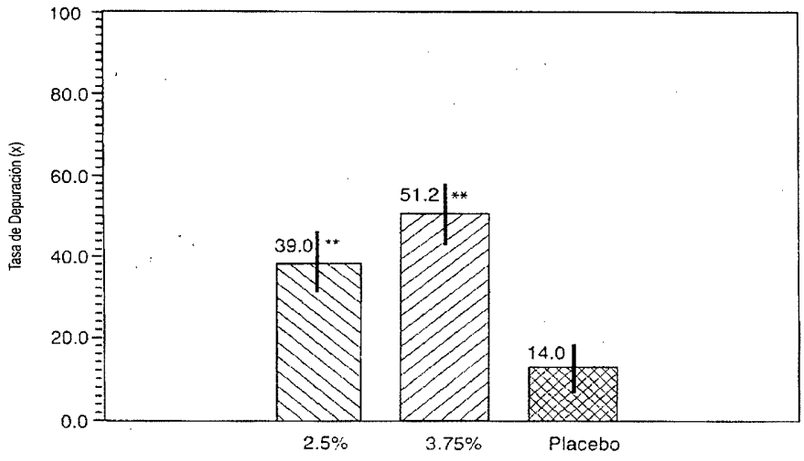
Tasa de Depuración Parcial en la Semana 17
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 4E

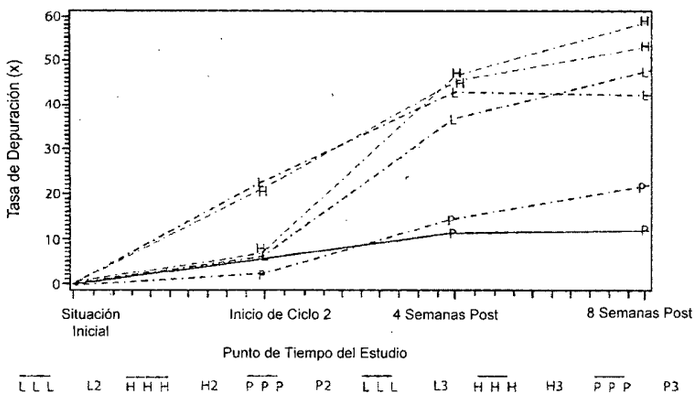
Tasa de Depuración Parcial en la Semana 17



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 4F

Tasa de Depuración Parcial vs Punto de Tiempo del Estudio
Estudios Combinados, Población ITT

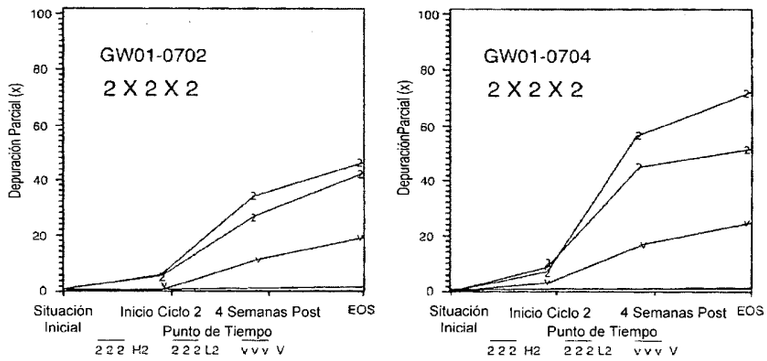


HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 5

Mediciones de Eficacia:
Depuración Parcial por Punto de Tiempo

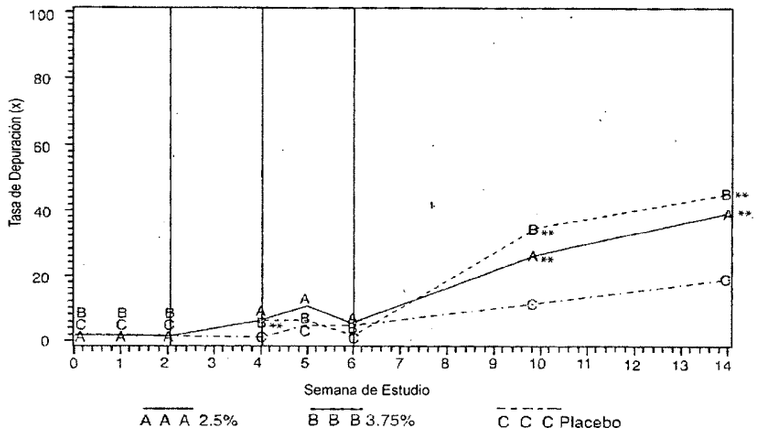


V= Vehiculo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 5A

Tasa de Depuración Parcial vs Semana de Estudio
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 5B

Tasa de Depuración Parcial vs Semana de Estudio
Población ITT

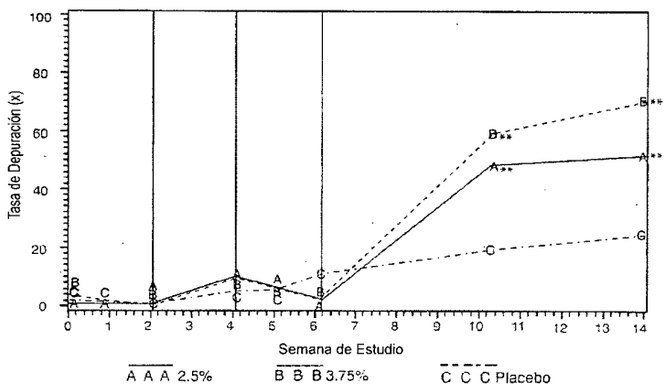
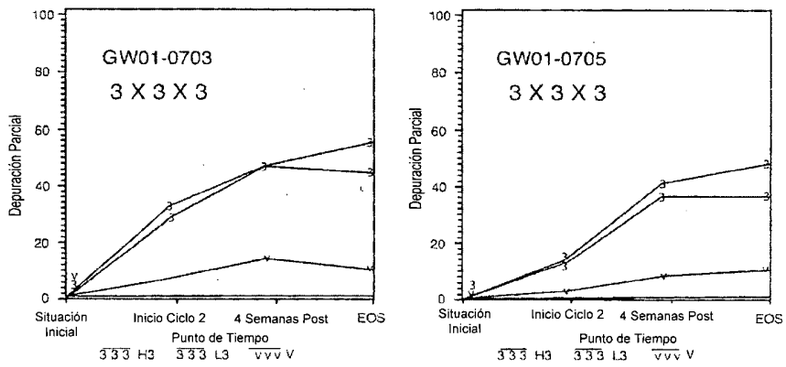


FIG. 5C

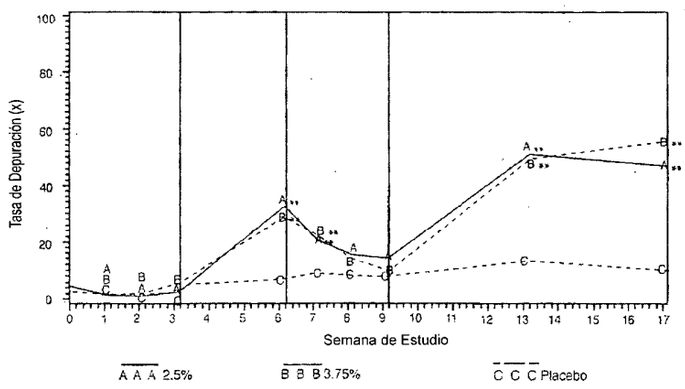
Mediciones de Eficacia:
Depuración Parcial por Punto de Tiempo



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

FIG. 6A

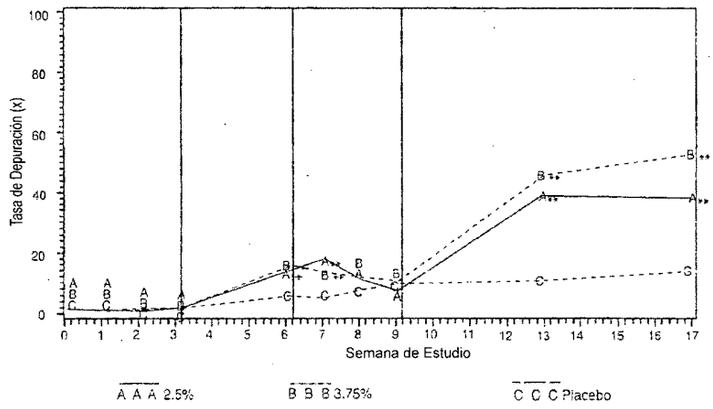
Tasa de Depuración Parcial vs Semana de Estudio
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 6B

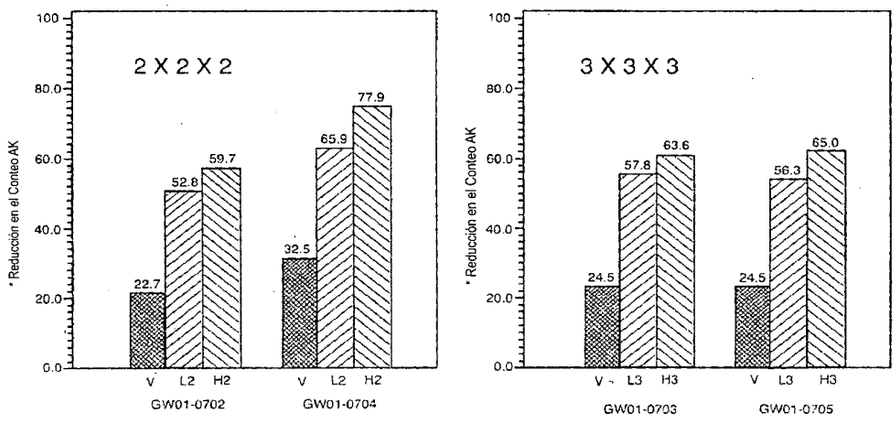
Tasa de Depuración Parcial vs Semana de Estudio
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 7

Mediciones de Eficacia:
Variación % Media del Conteo de Situación por Estudio

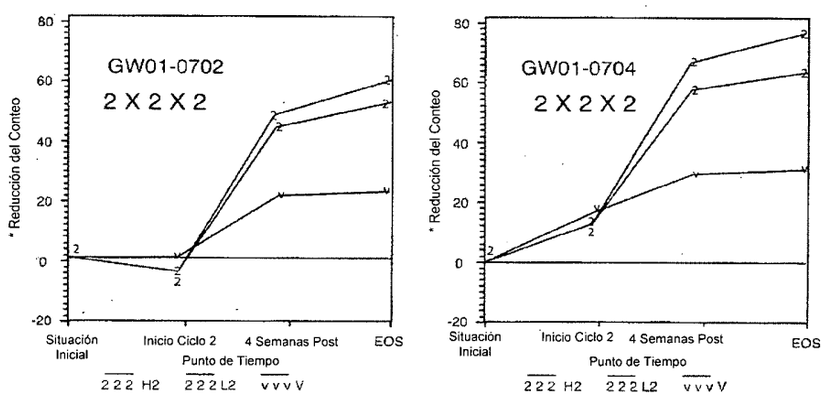


V= Vehiculo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 8

Mediciones de Eficacia:
Variación % Media del Conteo de Situación por Estudio

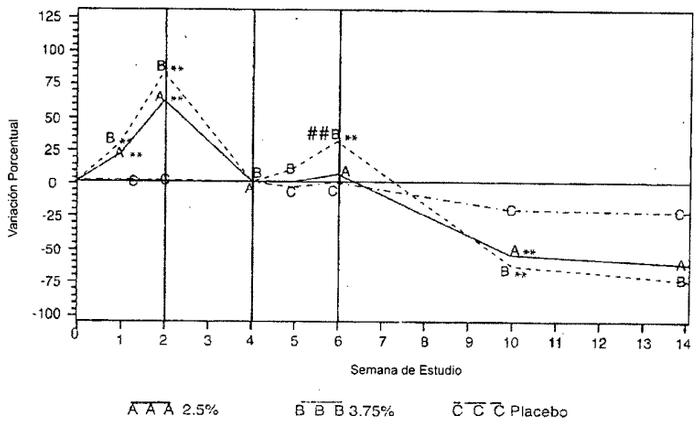


V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 8A

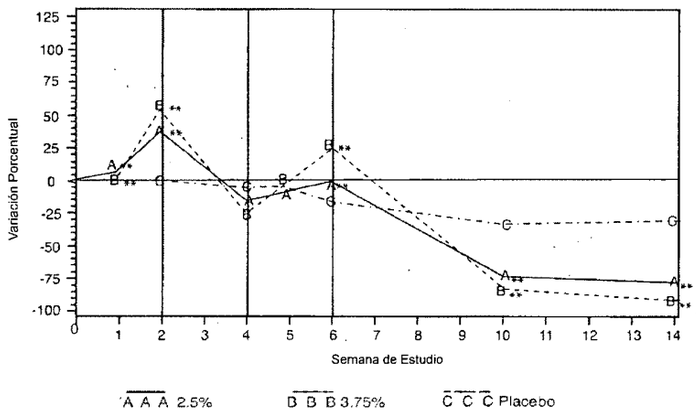
Variación Porcentual Media del Conteo de Lesiones AK de la Situación Inicial vs Semana de Estudio
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 8B

Variación Porcentual Media del Conteo de Lesiones AK de la Situación Inicial vs Semana de Estudio
Población ITT

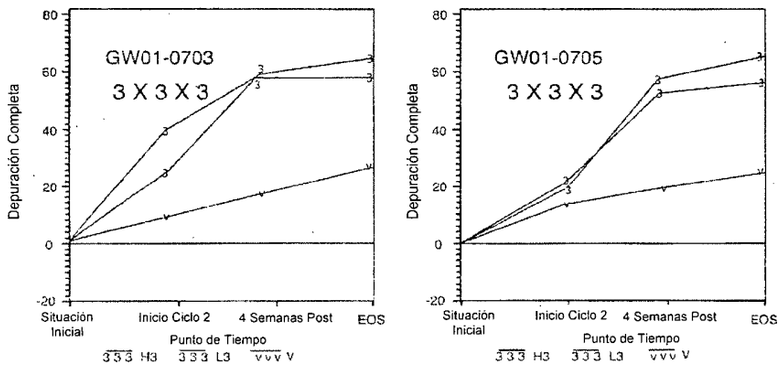


HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 9

Mediciones de Eficacia:
Variación % Media del Conteo de Situación Inicial por Punto de Tiempo

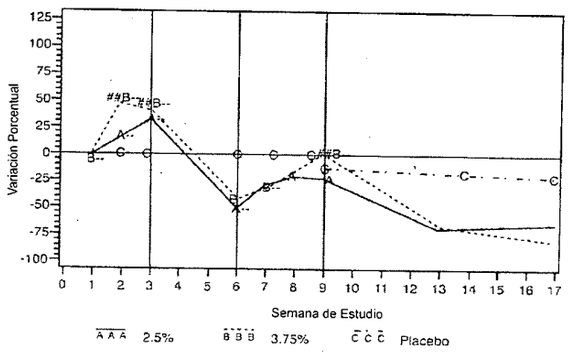


V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 9A

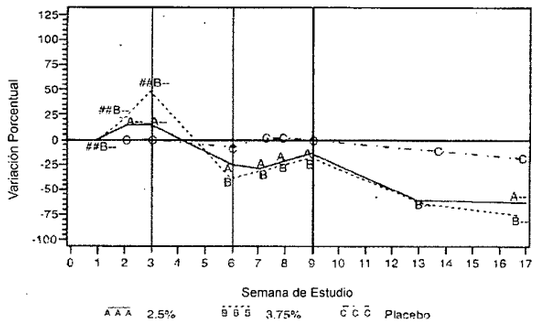
Variación Porcentual Media del Conteo de Lesiones AK de la Situación Inicial vs Semana de Estudio
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 9B

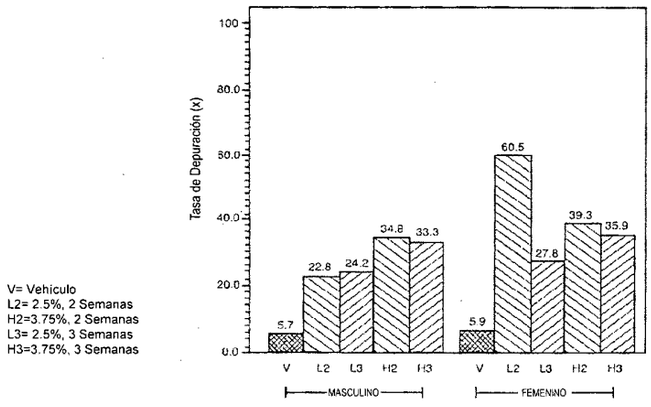
Variación Porcentual Media del Conteo de Lesiones AK de la Situación Inicial vs Semana de Estudio
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 10

Mediciones de Eficacia: Tasas de Depuración por Sexo del Paciente



V= Vehiculo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 10A

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria Subpoblaciones - Sexo Estudios Combinados de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas (GW01-0702 y GW01-0704, Población ITT)

	Masculino				Femenino		
	3.75% (N=132)	2.5% (N=127)	Placebo (N=130)		3.75% (N=28)	2.5% (N=33)	Placebo (N=29)
Depuración Completa al Final del Estudio, 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)
Intervalo de confianza del 95%	26.8, 43.6	15.9, 31.1	1.7, 9.8		21.5, 59.4	42.1, 77.1	3.9, 31.7
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001	-	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	-	0.002	-	-	-
Valor P (interacción)	-	-	-	0.044	-	-	-
Depuración Parcial al Final del Estudio, 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)
Intervalo de confianza del 95%	51.0, 68.3	34.5, 52.4	13.5, 27.9		37.2, 75.5	48.2, 82.0	17.9, 54.3
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001	-	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	-	0.031	-	-	-
Valor P (interacción)	-	-	-	0.164	-	-	-
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio							
N	132	127	130		28	33	29
Mediana	-80.9	-66.7	-22.2		-88.2	-100.0	-50.0
Media (Desviación Estándar)	-69.1 (42.6)	-54.2 (42.5)	-24.8 (52.7)		-66.9 (47.5)	-78.7 (31.3)	-39.7 (48.2)
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001	-	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	-	0.021	-	-	-
Valor P (interacción)	-	-	-	0.118	-	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 10B

Resumen de la Variable de Eficacia Primaria, Tasa de Depuración Completa a la Semana 17 (Fin del Estudio) Análisis de Subgrupos n/N (%)

	Imiquimod Crema			
	2.5% (N=82)	3.75 (N=80)	Placebo (N=78)	(N=240)
Sexo				
Masculino	15/62 (24.2)	21/63 (33.3)	4/63 (6.3)	40/188 (21.3)
Femenino	4/20 (20.0)	5/17 (29.4)	0/15 (0.0)	9/52 (17.3)
Edad				
< 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)
Tipo de Piel				
Tipo I o II	12/43 (27.9)	12/42 (28.6)	2/39 (5.1)	26/124 (21.0)
Tipo III, IV o V	7/39 (17.9)	14/38 (36.8)	2/39 (5.1)	23/116 (19.8)
Conteo de Lesiones de Situación Inicial				
<=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)
Área de Tratamiento				
Cara	16/63 (25.4)	20/54 (37.0)	1/60 (1.7)	37/177 (20.9)
Cuero Cabelludo	3/19 (15.8)	6/26 (23.1)	3/18 (16.7)	12/63 (19.0)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 10C

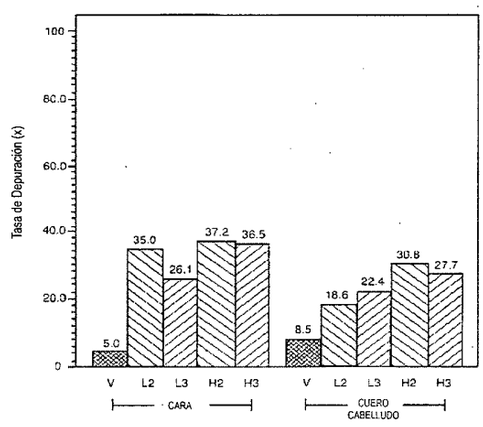
Resumen de la Variable de Eficacia Primaria, Tasa de Depuración Completa a la Semana 17 (Fin del Estudio) Análisis de Subgrupos n/N (%)

	Imiquimod Crema			
	2.5% (N=82)	3.75 (N=82)	Placebo (N=86)	(N=250)
Sexo				
Masculino	16/66 (24.2)	20/60 (33.3)	5/72 (6.9)	41/198 (20.7)
Femenino	6/16 (37.5)	9/22 (40.9)	0/14 (0.0)	15/52 (28.8)
Edad				
< 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)
Tipo de Piel				
Tipo I o II	12/40 (30.0)	22/58 (37.9)	5/51 (9.8)	39/149 (26.2)
Tipo III, IV o V	10/42 (23.8)	7/24 (29.2)	0/35 (0.0)	17/101 (16.8)
Conteo de Lesiones de Situación Inicial				
<=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)
Área de Tratamiento				
Cara	14/52 (26.9)	22/61 (36.1)	3/62 (4.8)	39/175 (22.3)
Cuero Cabelludo	8/30 (26.7)	7/21 (33.3)	2/24 (8.3)	17/75 (22.7)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 11

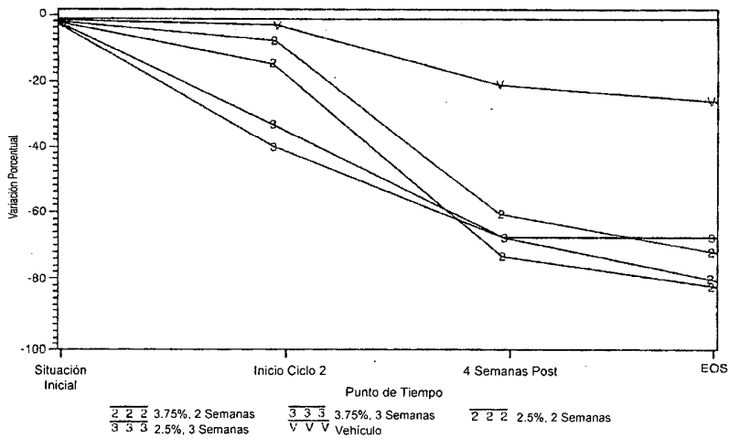
Mediciones de Eficacia: Tasas de Depuración por Área de Tratamiento del Paciente



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

FIG 12

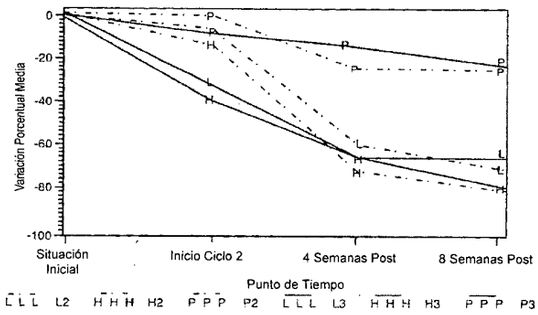
Mediciones de Eficacia: Variación Porcentual de los Valores Medios de la Situación Inicial



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 12A

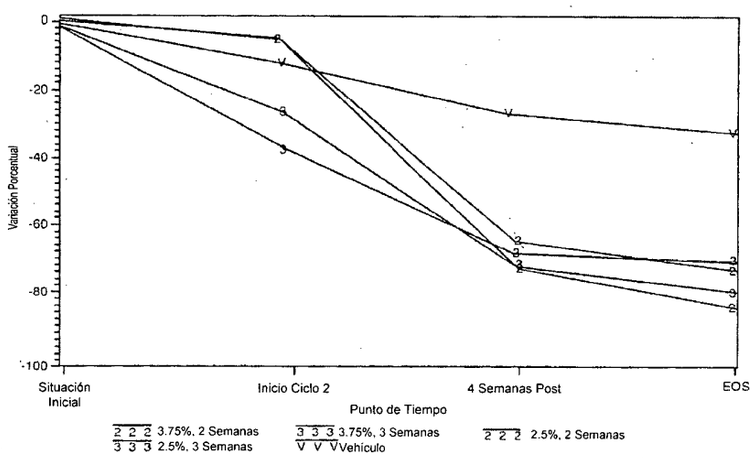
Variación Porcentual Media de la Situación Inicial en el Número de Lesiones AK
vs Punto de Tiempo del Estudio
Estudios Combinados, Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 13

Mediciones de Eficacia: Variación Porcentual de la Situación Inicial



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 13A

Resumen de la Variación Porcentual de la Situación Inicial en Número de Lesiones AK
Por Visita
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Semana 1						
N	160	160	159	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	56.1 (86.2)	44.2 (72.2)	4.5 (29.2)	47.5 (103.1)	22.8 (54.2)	4.4 (24.4)
Mediana	19.1	14.3	0.0	0.0	0.0	0.0
Mínimo, Máximo	-66.7 a 533.3	-40.0 a 400.0	-80.0 a 133.3	-33.3 a 771.4	-66.7 a 290.0	-55.6 a 183.3
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.235	-	-	0.006**	-	-
Semana 2						
N	160	160	159	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	109.0 (141.3)	76.7 (102.3)	6.4 (42.9)	113.0 (185.8)	55.4 (98.1)	6.0 (30.8)
Mediana	66.7	40.0	0.0	26.4	15.2	0.0
Mínimo, Máximo	-66.7 a 950.0	-60.0 a 511.1	-72.7 a 190.9	-33.3 a 1042.9	-57.1 a 537.5	-83.3 a 150.0
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.025**	-	-	0.006**	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 13B

Resumen de la Variación Porcentual de la Situación Inicial en Número de Lesiones AK por Visita Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Semana 3						
N	-	-	-	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	-	-	-	123.8 (195.6)	70.2 (116.4)	3.2 (38.5)
Mediana	-	-	-	43.7	21.1	0.0
Mínimo, Máximo	-	-	-	-100.0 a 1042.9	-100.0 a 537.5	-100.0 a 233.3
Valor P vs Placebo	-	-	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	-	-	-	0.006**	-	-
Semana 4						
N	160	160	159	-	-	-
Media (Desviación Estándar)	-3.4 (61.2)	-2.4 (55.2)	-7.4 (39.6)	-	-	-
Mediana	-13.4	-5.6	0.0	-	-	-
Mínimo, Máximo	-100.0 a 250.0	-100.0 a 162.5	-100.0 a 142.9	-	-	-
Valor P vs Placebo	0.478	0.333	-	-	-	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.806	-	-	-	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 13C

Resumen de la Variación Porcentual de la Situación Inicial en Número de Lesiones AK por Visita Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Semana 5						
N	160	160	159	-	-	-
Media (Desviación Estándar)	14.0 (77.5)	1.3 (59.4)	-3.9 (50.7)	-	-	-
Mediana	0.0	0.0	-5.0	-	-	-
Mínimo, Máximo	-100.0 a 412.5	-100.0 a 287.5	-100.0 a 260.0	-	-	-
Valor P vs Placebo	0.015**	0.413	-	-	-	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.102	-	-	-	-	-
Semana 6						
N	160	160	159	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	66.8 (148.2)	34.3 (104.1)	-10.3 (46.6)	-21.1 (102.9)	-29.4 (53.3)	-10.5 (36.4)
Mediana	29.0	0.0	-7.1	-40.0	-33.3	-8.3
Mínimo, Máximo	-100.0 a 933.3	-100.0 a 583.3	-100.0 a 228.6	-100.0 a 900.0	-100.0 a 187.5	-100.0 a 137.5
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.024**	-	-	0.006**	-	-

FIG 13D

Resumen de la Variación Porcentual de la Situación Inicial en Número de Lesiones AK por Visita Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Semana 7	-	-	-	162	164	164
N	-	-	-	-5.1 (122.9)	-25.5 (54.7)	-5.9 (40.9)
Media (Desviación Estándar)	-	-	-	-33.3	-29.3	0.0
Mediana	-	-	-	-100.0 a 900.0	-100.0 a 180.0	-100.0 a 160.0
Mínimo, Máximo	-	-	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs Placebo	-	-	-	0.006**	-	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema						
Semana 8	-	-	-	162	164	164
N	-	-	-	23.6 (151.2)	-6.9 (65.3)	-7.5 (44.9)
Media (Desviación Estándar)	-	-	-	-20.0	-20.5	0.0
Mediana	-	-	-	-100.0 a 742.9	-100.0 a 600.0	-100.0 a 165
Mínimo, Máximo	-	-	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs Placebo	-	-	-	0.006**	-	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema						

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 13E

Resumen de la Variación Porcentual de la Situación Inicial en Número de Lesiones AK por Visita Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Semana 9						
N	-	-	-	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	-	-	-	48.1 (180.6)	13.7 (144.3)	-12.8 (42.8)
Mediana	-	-	-	-14.3	-17.9	-7.4
Mínimo, Máximo	-	-	-	-100.0 a 957.1	-100.0 a 1442.9	-100.0 a 180.0
Valor P vs Placebo	-	-	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	-	-	-	0.006**	-	-
Semana 10						
N	160	160	159	-	-	-
Media (Desviación Estándar)	-58.2 (47.7)	-52.3 (42.3	-25.7 (44.8)	-	-	-
Mediana	-72.7	-40.0	-25.0	-	-	-
Mínimo, Máximo	-100.0 a 188.9	-100.0 a 120.0	-100.0 a 220.0	-	-	-
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	-	-	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.216	-	-	-	-	-

FIG 13F

Resumen de la Variación Porcentual de la Situación Inicial en Número de Lesiones AK
por Visita
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Semana 13						
N	-	-	-	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	-	-	-	-58.0 (44.9)	-54.9 (46.7)	-17.7 (46.0)
Mediana	-	-	-	-66.7	-66.7	-14.3
Mínimo, Máximo	-	-	-	-100.0 a 160	-100.0 a 192.9	-100.0 a 180.0
Valor P vs Placebo	-	-	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	-	-	-	0.006**	-	-
Semana 14						
N	160	160	159	-	-	-
Media (Desviación Estándar)	-68.7 (43.4)	-59.2 (41.6)	-27.6 (52.1)	-	-	-
Mediana	-81.8	-71.8	-25.0	-	-	-
Mínimo, Máximo	-100.0 a 188.9	-100.0 a 90.0	-100.0 a 300.0	-	-	-
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	-	-	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.048**	-	-	-	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 13G

Resumen de la Variación Porcentual de la Situación Inicial en Número de Lesiones AK por Visita Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Semana 17						
N	-	-	-	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	-	-	-	-64.3 (43.0)	-57.0 (45.4)	-24.5 (47.0)
Mediana	-	-	-	-80.0	-66.7	-23.6
Mínimo, Máximo	-	-	-	-100.0 a 160	-100.0 a 183.3	-100.0 a 200.0
Valor P vs Placebo	-	-	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	-	-	-	0.006**	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 14A

Resumen de Efectos Adversos Surgidos del Tratamiento
n(%) de Sujetos en Orden Descendente de Incidencia en el Grupo del Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas con 3.75%
Eventos Adversos Considerados Relacionados con el Tratamiento por el Investigador
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Cualquier AE Relacionado con el Tratamiento	31 (19.4%)	19 (11.9%)	4 (2.5%)	60 (37.0%)	44 (26.8%)	4 (2.4%)
Prurito en el Sitio de Aplicación	7 (4.4)	6 (3.8)	1 (0.6)	14 (8.6)	12 (7.3)	1 (0.6)
Irritación en el Sitio de Aplicación	5 (3.1)	4 (2.5)	0	9 (5.6)	6 (3.7)	1 (0.6)
Dolor en el Sitio de Aplicación	5 (3.1)	2 (1.3)	0	15 (9.3)	11 (6.7)	0
Fatiga	4 (2.5)	0	0	7 (4.3)	5 (3.0)	0
Dolor de cabeza	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (2.5)	4 (2.4)	0
Mareo	3 (1.9)	0	0	0	0	0
Linfadenopatía	3 (1.9)	3 (1.9)	0	5 (3.1)	4 (2.4)	0
Nausea	3 (1.9)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0
Hinchazón en el Sitio de Aplicación	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	3 (1.8)	0
Artralgia	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Dolor	2 (1.3)	0	0	0	0	0
Pirexia	2 (1.3)	0	0	5 (3.1)	0	0
Anorexia	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Parestesia en el Sitio de Aplicación	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cicatriz en el Sitio de Aplicación	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Escalofríos	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 14B

Resumen de Efectos Adversos Surgidos del Tratamiento
n(%) de Sujetos en Orden Descendente de Incidencia en el Grupo del Ciclo de Tratamiento de " Semanas con 3.75%
Eventos Adversos Considerados Relacionados con el Tratamiento por el Investigador
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Disminución del apetito	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Dermatitis	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Diarrea	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Herpes simplex	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Inflamación	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Influenza como enfermedad	1 (0.6)	4 (2.5)	0	12 (7.4)	6 (3.7)	0
Letargo	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0
Rigidez musculoesquelética	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Prurito	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Exantema papuloso	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Eritema solar	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Infección del tracto respiratorio superior	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Estomatitis aftosa	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Sequedad del sitio de aplicación	0	1 (0.6)	0	0	0	0
Infección del sitio de aplicación	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Infección de los labios	0	3 (1.9)	0	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
Mialgia	0	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0	0
Herpes bucal	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 14C

Resumen de Efectos Adversos Surgidos del Tratamiento
n(%) de Sujetos en Orden Descendente de Incidencia en el Grupo del Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas con 3.75%
Eventos Adversos Considerados Relacionados con el Tratamiento por el Investigador
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Malestar abdominal	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Sensación anormal en el ojo	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Ansiedad	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Trastorno de ansiedad	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Sangrado en el sitio de aplicación	0	0	0	5 (3.1)	2 (1.2)	0
Quemadura en el sitio de aplicación	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Dermatitis en el sitio de aplicación	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Descoloración en el sitio de aplicación	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Malestar en el sitio de aplicación	0	0	0	2 (1.2)	0	0
Eritema en el sitio de aplicación	0	0	0	2 (1.2)	0	0
Exfoliación en el sitio de aplicación	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hipersensibilidad en el sitio de aplicación	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0
Reacción de fotosensibilidad en el sitio de aplicación	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Reacción en el sitio de aplicación	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Costra en el sitio de aplicación	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Vesículas en el sitio de aplicación	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Aumento de la glucosa sanguínea	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Sensación de quemadura	0	0	0	0	1 (0.6)	0

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 14D

Resumen de Efectos Adversos Surgidos del Tratamiento
n(%) de Sujetos en Orden Descendente de Incidencia en el Grupo del Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas con 3.75%
Eventos Adversos Considerados Relacionados con el Tratamiento por el Investigador
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Alteración de la atención	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Disgeusia	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Disfonía	0	0	0	2 (1.2)	0	0
Irritación de los ojos	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Sofocos	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Gastroenteritis	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Herpes zoster	0	0	0	2 (1.2)	0	0
Hypersensibilidad	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Impetigo	0	0	0	0	2 (1.2)	0
Influenza	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Edema labial	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Dolor de los labios	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Hinchazón de los labios	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Espasmos musculares	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Dolor musculoesquelético	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Dolor cutáneo	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Pancitopenia	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Edema periorbital	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0

FIG 14E

Resumen de Efectos Adversos Surgidos del Tratamiento
n(%) de Sujetos en Orden Descendente de Incidencia en el Grupo del Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas con 3.75%
Eventos Adversos Considerados Relacionados con el Tratamiento por el Investigador
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Exantema eritematoso	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Irritación de la piel	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Tirantez de la piel	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Trastorno del sueño	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Dolor con la palpación	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Infección cutánea vírica	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Visión borrosa	0	0	0	1 (0.6)	0	0

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 15

Mediciones de Seguridad:
Efectos Adversos Relacionados con el Tratamiento

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 16A

Resumen de Reacciones Cutáneas Locales (LSR)
Grado de Reacción Muy Severa Durante el Estudio
General
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N-160)	2.5% (N-160)	Placebo (N-159)	3.75% (N-162)	2.5% (N-164)	Placebo (N-164)
Eritema	159	160	159	161	163	162
N	5 (3.1)	6 (3.8)	35 (22.0)	3 (1.9)	3 (1.8)	13 (8.0)
0 = Ninguno	22 (13.8)	41 (25.6)	92 (57.9)	19 (11.8)	26 (16.0)	106 (65.4)
1 = Enrojecimiento débil a moderado	92 (57.9)	90 (56.3)	32 (20.1)	67 (41.6)	88 (54.0)	43 (26.5)
2 = Enrojecimiento moderado	40 (25.2)	23 (14.4)	0 (0.0)	72 (44.7)	46 (28.2)	0 (0.0)
3 = Enrojecimiento intenso	154 (96.3%)	154 (96.3%)	124 (78.0%)	158 (97.5%)	160 (97.6%)	149 (90.9%)
>0 (cualquier reacción)	2.05 (0.72)	1.81 (0.72)	0.98 (0.65)	2.29 (0.75)	2.09 (0.71)	1.19 (0.56)
Puntaje Medio (SD)						
Edema	159	160	159	161	163	162
N	39 (24.5)	59 (36.9)	126 (80.5)	37 (23.0)	43 (26.4)	126 (77.8)
0 = Ninguno	64 (40.3)	56 (35.0)	29 (18.2)	53 (32.9)	60 (36.8)	33 (20.4)
1 – Hinchazón/endurecimiento moderado visible o escasamente palpable	47 (29.6)	39 (24.4)	2 (1.3)	50 (31.1)	48 (29.4)	3 (1.9)
2 = Hinchazón/endurecimiento fácilmente palpable	9 (5.7)	6 (3.8)	0 (0.0)	21 (13.0)	12 (7.4)	0 (0.0)
3 = Hinchazón/endurecimiento integral	120 (75.0%)	101 (63.1%)	31 (19.5%)	124 (76.5%)	120 (73.2%)	36 (22.0%)
>0 (cualquier reacción)	1.16 (0.86)	0.95 (0.87)	0.21 (0.44)	1.34 (0.98)	1.18 (0.91)	0.24 (0.47)
Puntaje Medio (SD)						

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 16B

Resumen de Reacciones Cutáneas Locales (LSR)
Grado de Reacción Muy Severa Durante el Estudio
General
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Úlcera Exudativa/Exudado						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Ninguno	78 (49.1)	97 (60.6)	153 (96.2)	51 (31.7)	72 (44.2)	148 (91.4)
1 = Exudado mínimo	54 (34.0)	46 (28.8)	6 (3.8)	60 (37.3)	44 (27.0)	14 (8.6)
2 = Exudado moderado	18 (11.3)	15 (9.4)	0 (0.0)	34 (21.1)	35 (21.5)	0 (0.0)
3 = Exudado pesado	9 (5.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	16 (9.9)	12 (7.4)	0 (0.0)
>0 (cualquier reacción)	81 (50.6%)	63 (39.4%)	6 (3.8%)	110 (67.9%)	91 (55.5%)	14 (8.5%)
Puntaje Medio (SD)	0.74 (0.87)	0.51 (0.72)	0.04 (0.19)	10.9 (0.96)	0.92 (0.97)	0.09 (0.28)
Descamado/desconchado/sequedad						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Ninguno	12 (7.5)	19 (11.9)	36 (22.6)	4 (2.5)	8 (4.9)	18 (11.1)
1 = Sequedad/descamado suave	72 (45.3)	78 (48.8)	89 (56.0)	60 (37.3)	66 (40.5)	107 (66.0)
2 = Sequedad/descamado moderado	62 (39.0)	56 (35.0)	32 (20.1)	76 (47.2)	71 (43.6)	37 (22.8)
3 = Sequedad/descamado severo	13 (8.2)	7 (4.4)	2 (1.3)	21 (13.0)	18 (11.0)	0 (0.0)
>0 (cualquier reacción)	147 (91.9%)	141 (88.1%)	123 (77.4%)	157 (96.9%)	155 (94.5%)	144 (87.8%)
Puntaje Medio (SD)	1.48 (0.75)	1.32 (0.74)	1.00 (0.69)	1.71 (0.72)	1.61 (0.75)	1.12 (0.57)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

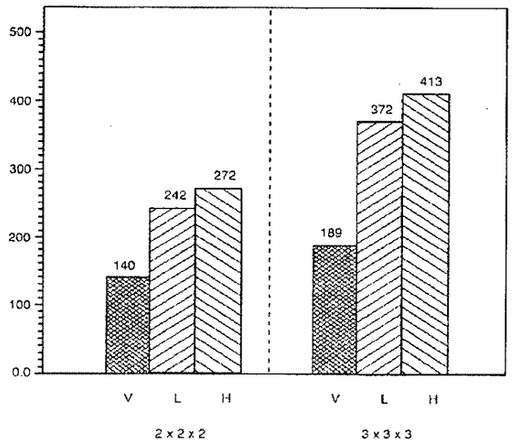
FIG 16C

Resumen de Reacciones Cutáneas Locales (LSR)
Grado de Reacción Muy Severa Durante el Estudio
General
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Formación de costras/encostramiento						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Ninguno	10 (6.3)	25 (15.6)	87 (54.7)	8 (5.0)	12 (7.4)	96 (59.3)
1 = Encostramiento	46 (28.9)	54 (33.8)	67 (42.1)	35 (21.7)	49 (30.1)	58 (35.8)
2 = Costra severa	81 (50.9)	66 (41.3)	5 (3.1)	62 (38.5	65 (39.9)	8 (4.9)
3 = Escara	22 (13.8)	15 (9.4)	0 (0.0)	56 (34.8)	37 (22.7)	0 (0.0)
>0 (cualquier reacción)	149 (93.1%)	135 (84.4%)	72 (45.3%)	153 (94.4%)	151 (92.1%)	66 (40.2%)
Puntaje Medio (SD)	1.72 (0.78)	1.44 (0.87)	0.48 (0.56)	2.03 (0.88)	1.78 (0.88)	0.46 (0.59)
Erosión/Ulceración						
N	159	160	159	161	163	162
0 = Ninguna	60 (37.7)	76 (47.5)	145 (91.2)	33 (20.5)	44 (27.0)	149 (92.0)
1 = Erosión	82 (51.6)	69 (43.1)	14 (8.8)	79 (49.1)	80 (49.1)	13 (8.0)
2 = Ulceración	17 (10.7)	15 (9.4)	0 (0.0)	49 (30.4)	39 (23.9)	0 (0.0)
>0 (cualquier reacción)	99 (61.9%)	84 (52.5%)	14 (8.8%)	128 (79.0%)	119 (72.6%)	13 (7.9%)
Puntaje Medio (SD)	0.73 (0.64)	0.62 (0.65)	0.09 (0.28)	1.10 (0.71)	0.97 (0.72)	0.08 (0.27)

FIG 17

Mediciones de Seguridad:
Puntaje Sumatoria AUC LSR



V= Vehículo
L= 2.5%
H=3.75%

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 17A

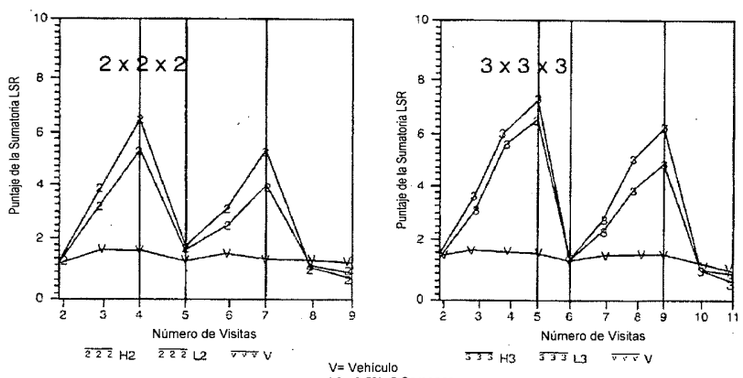
Resumen de Reacciones Cutáneas Locales (LSR)
Área Bajo la Curva de la Sumatoria de Puntajes LSR (Días)
Estudios Combinados, Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas				Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)		3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
AUC_{Tet}							
N	148	158	153		152	155	160
Media (Desviación Estándar)	272.0(123.0)	242.5 (126.2)	139.8 (104.1)		413.5 (187.7)	372.0 (180.5)	188.6 (136.7)
Mínimo, Máximo	0.0 to 709.4	0.0 593.6	0.0 376.5		0.0 to 1176	14.0 to 911.5	0.0 to 847.0
Valor P (dosis)				<.001			
Valor P (régimen)				<.001			
Valor P (centro de análisis)				<.001			

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 18

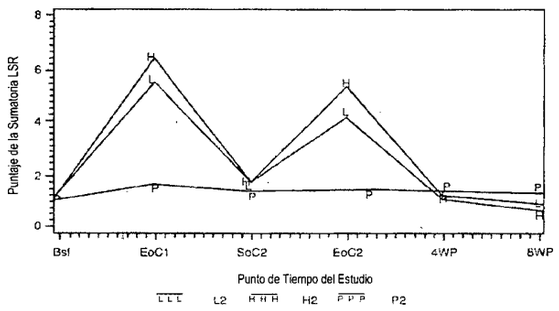
Mediciones de Seguridad
Puntaje de la Sumatoria LSR por Punto de Tiempo



V= Vehiculo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

FIG 18A

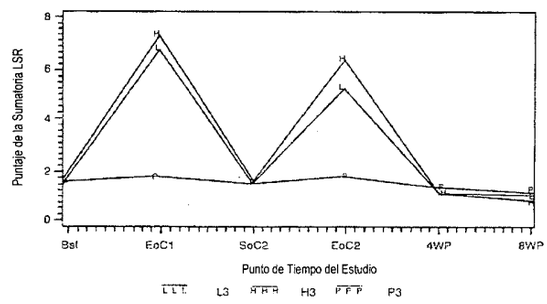
Puntaje Medio de la Sumatoria LSR vs Punto de Tiempo del Estudio
Regímenes de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas, Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 18B

Puntaje Medio de la Sumatoria LSR vs Punto de Tiempo del Estudio
Regímenes de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas, Población ITT

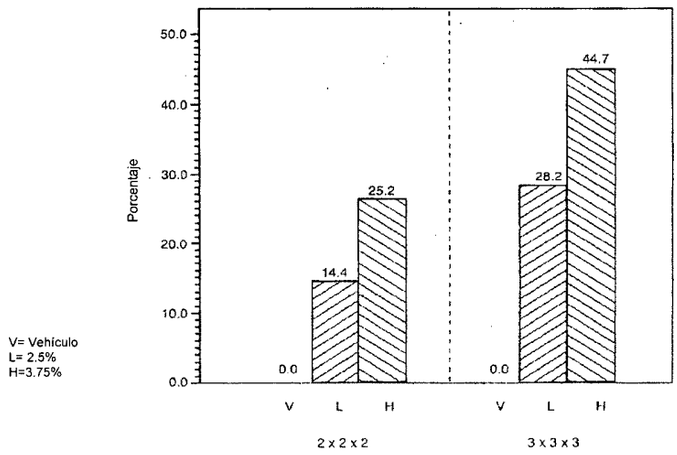


HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 19

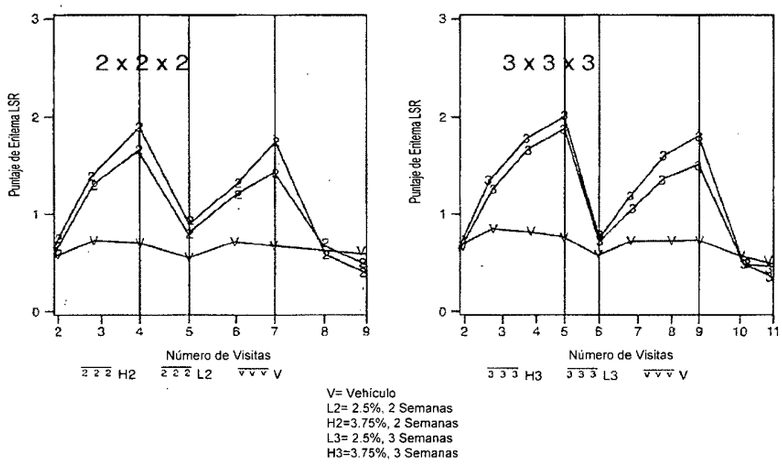
Mediciones de Seguridad: Incidencia de Eritema LSR Severo



V= Vehículo
L= 2.5%
H=3.75%

FIG 20

Mediciones de Seguridad:
Puntaje Medio de Eritema LSR por Punto de Tiempo

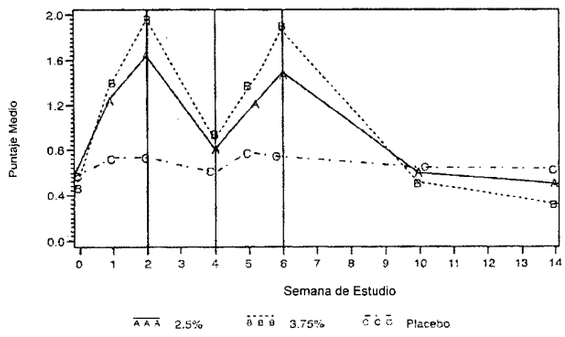


V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 20A

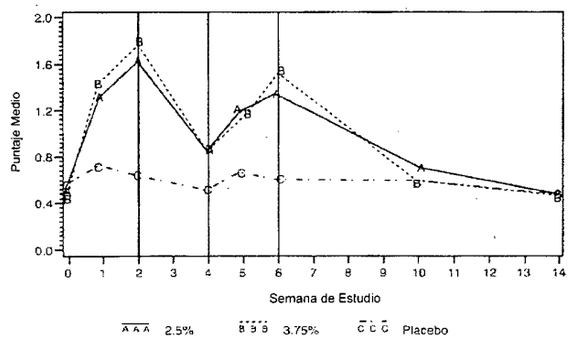
Puntaje Medio LSR vs Semana de Estudio
Eritema
Población ITT



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 20B

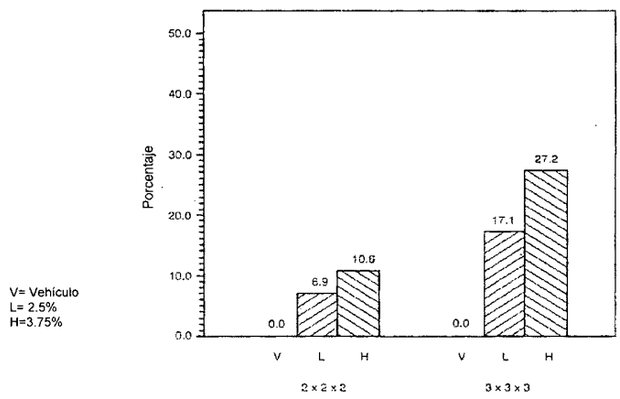
Puntaje Medio LSR vs Semana de Estudio
Eritema
Población ITT



334
335

FIG 21

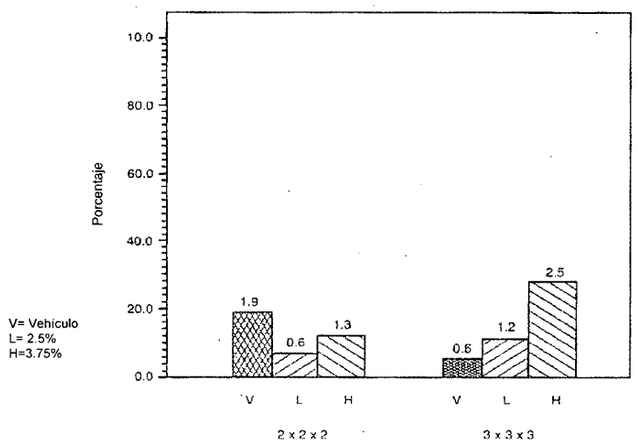
Mediciones de Seguridad:
Incidencia de Períodos de Descanso



V= Vehículo
L= 2.5%
H=3.75%

FIG 22

Mediciones de Seguridad:
Tasa de Descontinuación del Estudio por Razones de Seguridad



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 23

Resumen de Parámetros de Seguridad
Estudios Combinados - Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75%	2.5%	Placebo	3.75%	2.5%	Placebo
Total en Población que	160	160	159	162	164	164
Requiere Período de Descanso	17 (10.5)	11 (6.9)	0 (0.0)	44 (27.2)	28 (17.1)	0 (0.0)
Descontinúa el Estudio Prematuramente por Cualquier Razón	11 (6.9)	6 (3.8)	9 (5.7)	10 (6.2)	7 (4.3)	10 (6.1)
Descontinúa el Estudio Prematuramente por Razones de Seguridad5	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.9)	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
Cualquier Acontecimiento Adverso	77 (48.1)	70 (43.8)	53 (33.3)	97 (59.9)	82 (50.0)	53 (32.3)
Cualquier Acontecimiento Relacionado con el Tratamiento	31 (19.4)	19 (11.9)	4 (2.5)	60 (37.0)	44 (26.8)	4 (2.4)
Cualquier Reacción del Sitio de Aplicación	17 (10.6)	10 (6.3)	2 (1.3)	39 (24.1)	28 (17.1)	5 (3.0)
Cualquier Acontecimiento Adverso Serio	5 (3.1)	5 (3.1)	2 (1.3)	7 (4.3)	4 (2.4)	2 (1.2)
Cualquier Acontecimiento Adverso Severo	6 (3.8)	8 (5.0)	2 (1.3)	9 (5.6)	6 (3.7)	0 (0.0)
Cualquier LSR Severo	54 (33.8)	33 (20.6)	2 (1.3)	89 (54.9)	68 (41.5)	0 (0.0)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 24

Mejora Daño por Acción de la Luz de la Situación

	2.5% Imiq	3.75% Imiq	Pbo
1	1.45	1.85	0.80
2	1.63	2.03	0.66

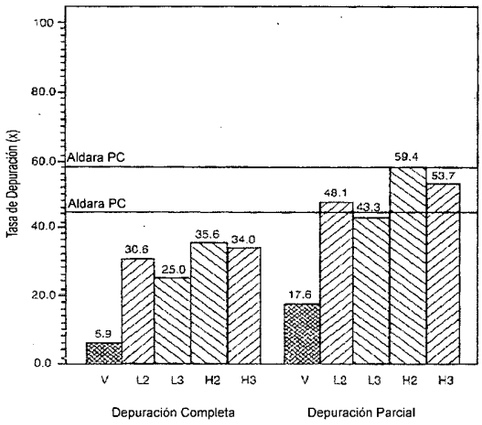
3 = Mejora significativa
2 = Muy mejorado
1 = Ligeramente mejorado
0 = Ningún cambio de la Situación Inicial
-1 = Ligeramente peor
-2 = Mucho peor
-3 = Significativamente peor

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 25

Eficacia Meta-Análisis:
Tasas de Depuración Agrupadas



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

Líneas de referencia están en depuración completa y tasas de depuración parcial para Aldara, del inserto de envase de Aldara.

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 25A

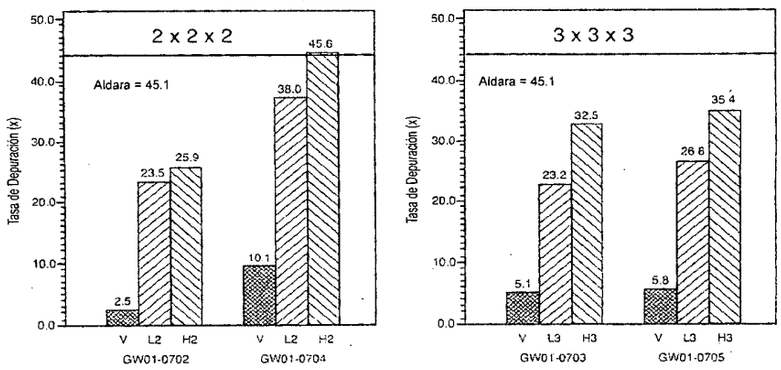
Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria
Estudios Combinados, Análisis dentro del Régimen
Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Depuración Completa al Final del Estudio	57/160 (35.6)	49/160 (30.60)	10/159 (6.3)	55/162 (34.0)	41/164 (25.0)	9/164 (5.5)
Intervalo de confianza del 95%	28.2, 43.6	23.6, 38.4	3.1, 11.3	26.7, 41.8	18.6, 32.3	2.5, 10.2
Valor P vs Placebo	< 001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.379	-	-	0.082	-	-
Depuración Parcial al Final del Estudio	95/160 (59.4)	77/160 (48.1)	36/159 (22.6)	87/162 (53.7)	70/164 (42.7)	21/164 (12.8)
Intervalo de Confianza del 95%	51.3, 67.1	40.2, 56.2	16.4, 29.9	45.7, 61.6	35.0, 50.6	8.1, 18.9
Valor P vs Placebo	< 001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.047**	-	-	0.034**	-	-
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio						
N	160	160	159	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	-68.7 (43.4)	-59.2 (41.6)	-27.6 (52.1)	-64.3 (43.0)	-57.0 (45.4)	-24.5 (47.0)
Mediana	-81.8	-71.8	-25.0	-80.0	-66.7	-23.6
Mínimo, Máximo	-100.0 a 188.9	-100.0 a 90.0	-100.0 a 300.0	-100.0 a 160.0	-100.0 a 183.3	-100.0 a 200.0
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.048**	-	-	0.133	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 26

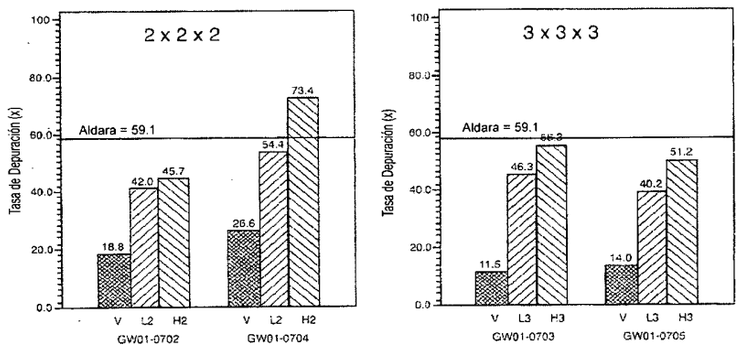
Comparación de la Eficacia:
Tasas de Depuración Completa por Estudio



V= Vehiculo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

FIG 27

Comparación de la Eficacia:
Tasas de Depuración Completa por Estudio



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 28

Comparación de la Seguridad:
Incidencia de Acontecimientos Adversos
Común Seleccionado (%)

	2 Semanas			3 Semanas			Aldara
	Pbo	2.5%	3.75%	Pbo	2.5%	3.75%	
Reacción del sitio de aplicación	1	6	11	3	17	24	33
Dolor de cabeza	3	2	6	<1	4	5	5
Enfermedad tipo gripa	0	4	1	0	4	8	NS
Nasofaringitis	5	4	3	<1	3	1	NS
Infecc.Tracto Respir. Superior	4	3	3	<1	2	3	15
Fatiga	0	1	4	<1	3	5	1
Sinusitis	1	2	0	3	2	5	7
Linfadenopatía	0	3	2	0	2	4	NS
Carcinoma Escamoso	<1	1	<1	1	1	0	4

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 28A

Número (%) de Sujetos en Estudios Fase 3 con Acontecimientos Adversos Surgidos del Tratamiento con Incidencia >1% en el Grupo de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas con 3.75% Imiquimob (Población ITT)

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	Imiquimod Crema			Imiquimod Crema		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Sujetos con cualquier AE, n (%)	77 (48.1%)	70 (43.8%)	53 (33.3%)	97 (59.9%)	82 (50.0%)	53 (32.3%)
Dolor de cabeza	10 (6.3)	3 (1.9)	5 (3.1)	8 (4.9)	6 (3.7)	1 (0.6)
Purito en el sitio de aplicación	7 (4.4)	6 (3.8)	1 (0.6)	15 (9.3)	12 (7.3)	1 (0.6)
Fatiga	7 (4.4)	2 (1.3)	0	8 (4.9)	5 (3.0)	1 (0.6)
Náuseas	6 (3.8)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Irritación del sitio de aplicación	5 (3.1)	4 (2.5)	0	9 (5.6)	6 (3.7)	1 (0.6)
Dolor del sitio de aplicación	5 (3.1)	2 (1.3)	0	15 (9.3)	11 (6.7)	0
Pirexia	5 (3.1)	0	0	6 (3.7)	1 (0.6)	0
Anorexia	4 (2.5)	0	0	0	0	0
Mareo	4 (2.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Herpes simplex	4 (2.5)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Nasofaringitis	4 (2.5)	4 (2.5)	8 (5.0)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)
Dolor	4 (2.5)	1 (0.6)	0	0	0	0
Infección del tracto respiratorio superior	4 (2.5)	4 (2.5)	6 (3.8)	4 (2.5)	4 (2.4)	1 (0.6)
Infección del tracto urinario	4 (2.5)	0	4 (2.5)	2 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)
Dolor de espalda	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)
Dolor de pecho	3 (1.9)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Diarrea	3 (1.9)	2 (1.3)	0	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
Linfadenopatía	3 (1.9)	4 (2.5)	0	7 (4.3)	4 (2.4)	0
Hinchazón del sitio de aplicación	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	3 (1.8)	0

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

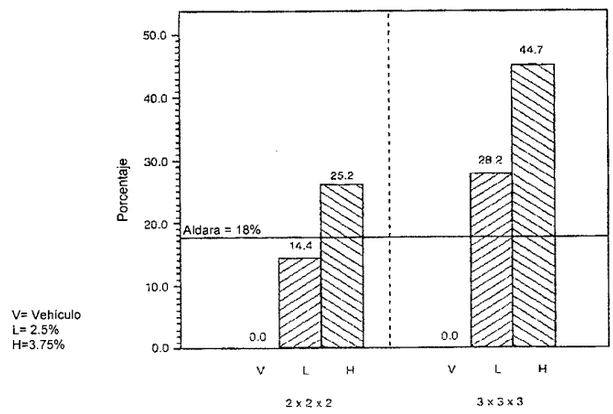
FIG 28B

Número (%) de Sujetos en los Estudios Fase 3 con Acontecimientos Adversos Surgidos del Tratamiento con Incidencia >1% en el Grupo de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas con 3.75% Imiquimod (Población ITT)

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	Imiquimod Crema			Imiquimod Crema		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Artralgia	2 (1.3)	4 (2.5)	0	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)
Aumento de la glucosa sanguínea	2 (1.3)	0	0	2 (1.2)	3 (1.8)	0
Dermatitis	2 (1.3)	0	0	2 (1.2)	0	0
Intoxicación por alimentos	2 (1.3)	0	0	0	0	0
Insomnio	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	0	0
Queratosis seborreica	2 (1.3)	0	0	0	0	0
Carcinoma de Células Escamosas	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (1.2)
Vómito	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0

FIG 29

Mediciones de Seguridad:
Incidencia de Eritema LSR Severo

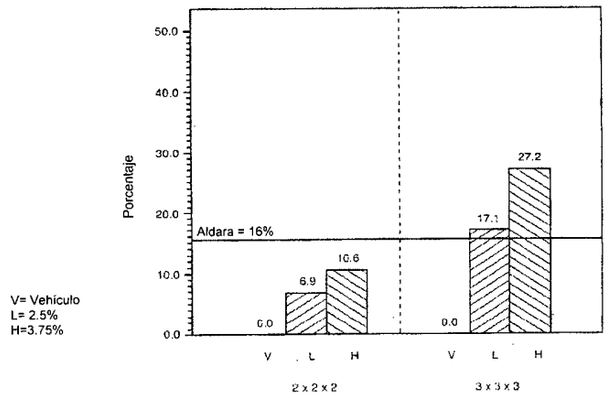


V= Vehiculo
L= 2.5%
H=3.75%

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 30

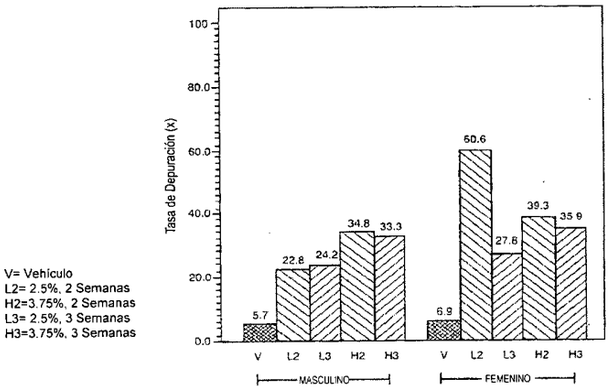
Mediciones de Seguridad:
Incidencia de Períodos de Descanso



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 31

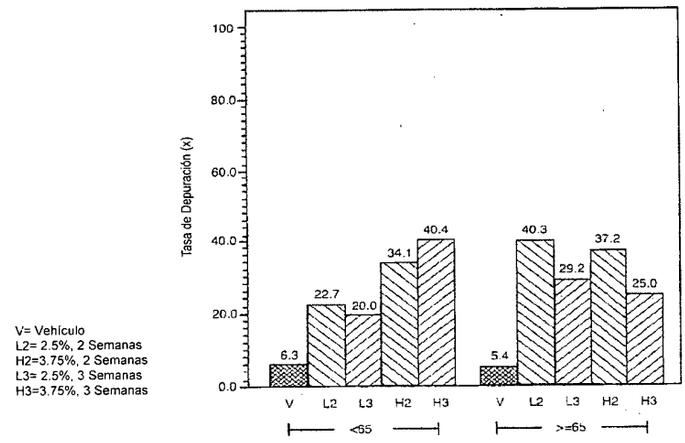
Mediciones de Eficacia: Tasas de Depuración por Sexo del Paciente



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 32

Mediciones de Eficacia: Tasas de Depuración por Edad del Paciente



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

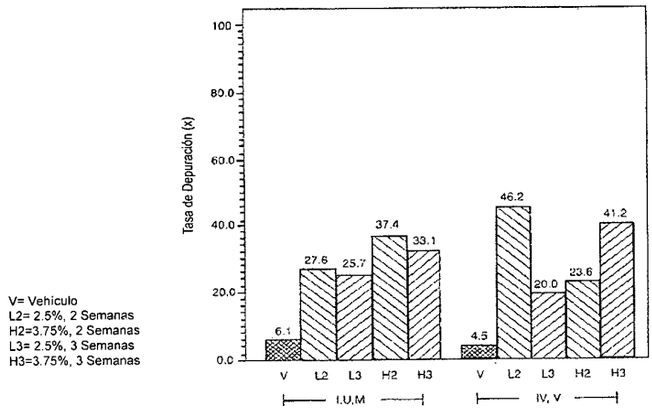
FIG 32A

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria
Subpoblación - Edad
Estudios Combinados de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas (GW01-0702 y GW01-0704)
(Población ITT)

	<65			>=65	
	3.75% (N=82)	2.5% (N=88)		3.75% (N=78)	2.5% (N=72)
Depuración Completa al Final del Estudio, n (%)	28/82 (34.1)	20/88 (22.7)		29/78 (37.2)	29/72 (40.3)
Intervalo de confianza del 95%	24.0, 45.4	14.5, 32.9		26.5, 48.9	28.9, 52.5
Valor P (dosis)	-	-	0.364	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.045	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.146	-	-
Depuración Parcial al Final del Estudio, n (%)	47/82 (57.3)	37/88 (42.0)		48/78 (61.5)	40/72 (55.6)
Intervalo de confianza del 95%	45.9, 68.2	31.6, 53.0		49.8, 72.3	43.4, 67.3
Valor P (dosis)	-	-	0.057	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.113	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.417	-	-
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio					
N	82	88		78	72
Mediana	-80.0	-66.7		-86.6	-79.5
Media (Desviación Estándar)	-68.6 (38.4)	-54.6 (41.3)		-68.7 (48.3)	-65.0 (41.6)
Valor P (dosis)	-	-	0.062	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.270	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.281	-	-

FIG 33

Mediciones de Eficacia: Tasas de Depuración por Tipo de Piel del Paciente



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

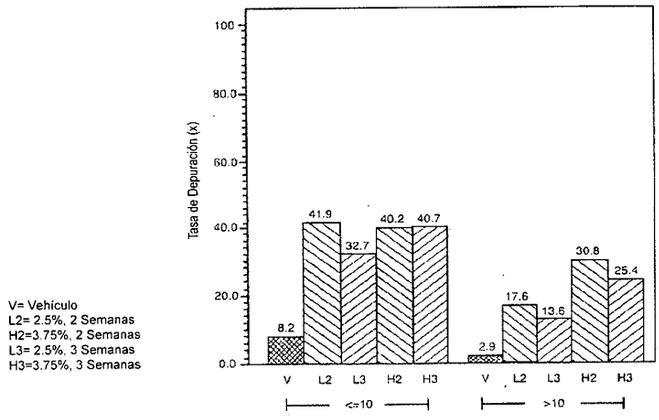
FIG 33A

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria Subpoblación – Tipo de Piel Fitzpatrick Estudios Combinados de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas (GW01-0702 y GW01-0704) (Población ITT)

	I o II			III, IV, V, o VI	
	3.75% (N=96)	2.5% (N=91)		3.75% (N=64)	2.5% (N=69)
Depuración Completa al Final del Estudio, n (%)	39/96 (40.6)	24/91 (26.4)		18/64 (28.1)	25/96 (36.2)
Intervalo de confianza del 95%	30.7, 51.1	17.7, 36.7		17.6, 40.8	25.0, 48.7
Valor P (dosis)	-	-	0.576	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.842	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.036	-	-
Depuración Parcial al Final del Estudio, n (%)	62/96 (64.6)	41/91 (45.1)		33/64 (51.6)	36/69 (52.2)
Intervalo de confianza del 95%	54.2, 74.1	34.6, 55.8		38.7, 64.2	39.8, 64.4
Valor P (dosis)	-	-	0.091	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.582	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.072	-	-
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio					
N	96	91		64	69
Mediana	-87.5	-66.7		-75.7	-75.0
Media (Desviación Estándar)	-74.3 (36.2)	-54.3 (44.1)		-60.2 (31.5)	-65.8 (37.3)
Valor P (dosis)	-	-	0.132	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.783	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.008	-	-

FIG 34

Mediciones de Eficacia: Tasas de Depuración por Conteo de Situación Inicial del Paciente



V= Vehículo
L2= 2.5%, 2 Semanas
H2=3.75%, 2 Semanas
L3= 2.5%, 3 Semanas
H3=3.75%, 3 Semanas

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

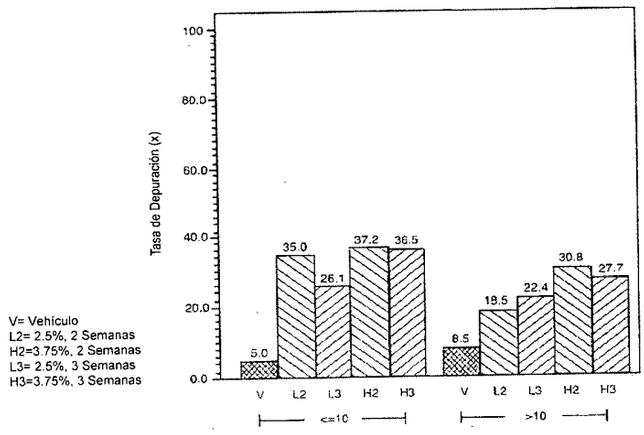
FIG 34A

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria Subpoblación - Conteo de Lesiones de Situación Inicial Estudios Combinados de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas (GW01-0702 GW01-0704), Población ITT Tratamiento Activo Únicamente

	Conteo AK Situación Inicial <= 10			Conteo AK Situación Inicial > 10	
	3.75% (N=82)	2.5% (N=86)		3.75% (N=78)	2.5% (N=74)
Depuración Completa al Final del Estudio, n (%)	33/82 (40.2)	36/86 (41.9)		24/78 (30.8)	13/74 (17.6)
Intervalo de confianza del 95%	29.6, 51.7	31.3, 53.0		20.8, 42.2	9.7, 28.2
Valor P (dosis)	-	-	0.181	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	<.001	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.108	-	-
Depuración Parcial al Final del Estudio, n (%)	46/82 (56.1)	47/86 (54.7)		49/78 (62.8)	30/74 (40.5)
Intervalo de confianza del 95%	44.7, 67.0	43.5, 65.4		51.1, 73.5	29.3, 52.6
Valor P (dosis)	-	-	0.033	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.524	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.061	-	-
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio					
N	82	86		78	74
Mediana	-78.9	-80.0		-82.6	-64.1
Media (Desviación Estándar)	-65.5 (42.5)	-64.3 (42.6)		-72.0 (44.3)	-53.4 (39.9)
Valor P (dosis)	-	-	0.038	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.641	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.069	-	-

FIG 35

Mediciones de Eficacia: Tasas de Depuración por Área de Tratamiento del Paciente



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 35A

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria Subpoblación – Localización del Área de Tratamiento Estudios Combinados de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas (GW01-0702 y GW01-0704), Población ITT Tratamiento Activo Únicamente

	Cara			Alopecia	
	3.75% (N=121)	2.5% (N=117)		3.75% (N=39)	2.5% (N=43)
Depuración Completa al Final del Estudio, n (%)	45/121 (37.2)	41/117 (35.0)		12/39 (30.8)	8/43 (18.6)
Intervalo de confianza del 95%	28.6, 46.4	26.5, 44.4		17.0, 47.6	8.4, 33.4
Valor P (dosis)	-	-	0.195	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.046	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.329	-	-
	71/121 (58.7)	60/117 (51.3)		24/39 (61.5)	17/43 (39.5)
Depuración Parcial al Final del Estudio, n (%)	49.4, 67.6	41.9, 60.6		44.6, 76.6	25.0, 55.6
Intervalo de confianza del 95%	-	-	0.021	-	-
Valor P (dosis)	-	-	0.496	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.253	-	-
Valor P (interacción)					
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio					
N	121	117		39	43
Mediana	-81.8	-75.0		-80.0	-45.5
Media (Desviación Estándar)	-69.6 (43.8)	-54.4 (39.9)		-65.8 (42.5)	-45.3 (43.4)
Valor P (dosis)	-	-	0.018	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	0.035	-	-
Valor P (interacción)	-	-	0.158	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 35B

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria Subpoblación – Localización del Área de Tratamiento Estudios Combinados de Ciclo de Tratamiento de 2 Semanas (GW01-0702 y GW01-0704), Población ITT

	Cara				Alopecia		
	3.75% (N=121)	2.5% (N=117)	Placebo (N=119)		3.75% (N=39)	2.5% (N=43)	Placebo (N=40)
Depuración Completa al Final del Estudio, 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)
Intervalo de confianza del 95%	28.6, 46.4	26.5, 44.4	2.9, 12.8		17.0, 47.6	8.4, 33.4	0.6, 16.9
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001	-	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	-	0.126	-	-	-
Valor P (interacción)	-	-	-	0.598	-	-	-
Depuración Parcial al Final del Estudio, 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)
Intervalo de confianza del 95%	49.4, 67.8	41.9, 60.6	15.5, 31.3		44.6, 76.6	25.0, 55.6	10.8, 38.5
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001	-	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	-	0.589	-	-	-
Valor P (interacción)	-	-	-	0.489	-	-	-
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio							
N	121	117	119		39	43	40
Mediana	-81.8	-75.0	-20.0		-80.0	-45.5	-35.1
Media (Desviación Estándar)	-69.6 (43.8)	-64.4 (39.9)	-24.5 (54.9)		-65.8 (42.5)	-45.3 (43.4)	-36.6 (41.9)
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001	-	-	-
Valor P (subpoblación)	-	-	-	0.452	-	-	-
Valor P (interacción)	-	-	-	0.029	-	-	-

FIG 36

Depuración Completa Porcentual

Estudio	2.5% Imiq	3.75% Imiq	Pbo	Aldara
1	23.5*	25.9*	2.5	46
2	38.1*	45.6*	10.1	44
Agrupada	31*	36*	6	45

* Estadísticamente significativa del placebo

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 36A

Depuración Completa % por Estudio

Estudio	3.75% Imiq	2.5% Imiq	Pbo
1 (2 semanas)	25.9*	23.5*	2.5
2 (2 semanas)	45.6*	38.0*	10.1
Agrupada 2 semanas	35.6*	30.6*	6.3
3 (3 semanas)	32.5*	23.2*	5.1
4 (3 semanas)	35.4*	26.8*	5.8
Agrupada 3 semanas	34.0*	25.0*	5.5

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 37

Depuración Completa Porcentual

Estudio	2.5% Imiq	3.75% Imiq	Pbo	Aldara
1	42.0*	45.7*	18.8	60
2	54.4*	73.4*	26.6	58
Agrupada	48*	59*	23	59

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 37A

Depuración Parcial % por Estudio

Estudio	3.75% Imiq	2.5% Imiq	Pbo
1 (2 semanas)	45.7*	42.0*	18.8
2 (2 semanas)	73.4*	54.4*	26.6
Agrupada 2 semanas	59.4*	48.1*	22.6
3 (3 semanas)	56.3*	46.3*	11.5
4 (3 semanas)	51.2*	39.0*	14.0
Agrupada 3 semanas	53.7*	42.7*	12.8

* Estadísticamente significativa de placebo

FIG 38

Reducción % Media AK

Estudio	2.5% Imiq	3.75% Imiq	Pbo	Aldara
1	-60.0*	-72.7*	-21.1	-
2	-76.5*	-90.9*	-30.0	-
Agrupada	-71.8*	82*	-26	-83

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 38A

Reducción % Media AK por Estudio

Estudio	3.75% Imiq	2.5% Imiq	Pbo
1 (2 semanas)	72.7*	60.0*	21.1
2 (2 semanas)	90.9*	76.5*	30.0
Agrupada 2 semanas	81.8*	71.8*	25
3 (3 semanas)	82.3*	66.7*	23.6
4 (3 semanas)	78.9*	66.7*	22.5
Agrupada 3 semanas	80.0*	66.7*	23.6

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 39

Períodos de Descanso

	2.5% Imiq	3.75% Imiq	Pbo	Aldara
% Sujetos que tomaron por lo menos un período de descanso	6.9%	10.6%	0%	16%

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 39A

Parámetros Seleccionados de Seguridad
Estudios Combinados de 2 semanas o 3 semanas

	Estudios Combinados de 2 Semanas			Estudios Combinados de 3 Semanas		
	3.75% IMIQ (N=160)	2.5% IMIQ (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% IMIQ (N=162)	2.5% IMIQ (N=164)	Placebo (N=164)
Estudio descontinuado debido a razones de seguridad	1.3%	0.6%	1.9%	2.5%	1.2%	0.6%
Aes relacionados con el tratamiento	19.4%	11.9%	2.5%	37.0%	26.8%	2.4%
Períodos de descanso	10.6%	6.9%	0%	27.2%	17.1%	0%

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 40

Reacciones Cutáneas Locales (LSRs)
% de Sujetos con LSRs Severas

Duración de la LSR	2.5% Imiq	3.75% Imiq	Pbo	Aldara
Eritema	14.4	25.2	0	18
Descamado/Exfoliación/Sequedad	4.4	8.2	1.3	7
Costras/Encostramiento	9.4	13.8	0	8
Edema	3.8	5.7	0	0
Úlcera Exudativa/Exudado	1.3	5.7	0	0

FIG 41

Comparación de la Seguridad: Incidencia de Acontecimientos Adversos Común Seleccionado (%)

	2.5% Imiq	3.75% Imiq	Pbo	Aldara
Reacción del sitio de aplicación	6	11	1	33
Dolor de cabeza	2	6	3	5
Enfermedad tipo gripa	4	1	0	NS
Nasofaringitis	4	3	5	NS
Infección del tracto respiratorio sup.	3	3	4	15
Fatiga	1	4	0	1
Sinusitis	2	0	1	7
Linfadenopatía	3	2	0	NS
Carcinoma escamoso	1	<1	<1	4

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 41A

Incidencia del Más Común (>1%)
Efectos Adversos Relacionados con el Tratamiento

	Estudios Combinados de 2 Semanas		Estudios Combinados de 3 Semanas	
Duración MedDRA	3.75%	Placebo	3.75%	Placebo
Prurito en el sitio de aplic.	7 (4.4%)	1 (0.6%)	14 (8.6%)	1 (0.6%)
Dolor en el sitio de aplic.	5 (3.1%)	0%	15 (9.3%)	0%
Irritación en el sitio aplic.	5 (3.1%)	0%	9 (5.6%)	1 (0.6%)
Fatiga	4 (2.5%)	0%	7 (4.3%)	0%
Dolor de cabeza	4 (2.5%)	2 (1.3%)	4 (2.5%)	0%
Mareo	3 (1.9%)	0%	0%	0%
Linfadenopatía	3 (1.9%)	0%	5 (3.1%)	0%
Náuseas	3 (1.9%)	0%	2 (1.2%)	0%
Pirexia	2 (1.3%)	0%	5 (3.1%)	0%
Hinchazón en el sitio aplic.	2 (1.3%)	0%	1 (0.6%)	0%
Artralgia	2 (1.3%)	0%	0%	0%
Dolor	2 (1.3%)	0%	0%	0%

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 42

Riesgo/Beneficio

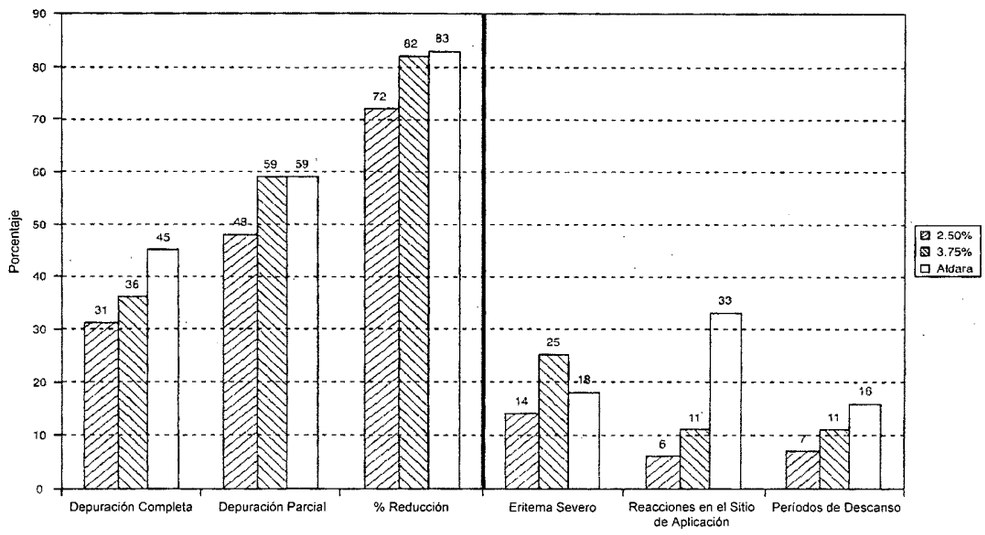


FIG 43

2.5% IMIQ

- Hombre blanco de 39 años

Visita	Conteos AK	Eritema
Situación	11	0
Semana 02	IND	2
Semana 06	IND	1
Semana 10	0	1
Semana 14	0	0

- Ciclo 1 = No períodos de descanso o dosis no tomadas
- Ciclo 2 = No períodos de descanso o dosis no tomadas
- Promedio de paquetes usados = 1.25 por dosis
- Acontecimientos Adversos - Linfadenopatia (relacionada)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 44

2.5% IMIQ

- Hombre blanco de 74 años con piel Fitzpatrick tipo III

Visita	Conteos AK	Eritema
Situac. Inicial	8	0
Semana 02	19	2
Semana 04	12	1
Semana 06	33	3
Semana 10	1	0
Semana 14	2	0

- Ciclo 1 = No períodos de descanso o dosis no tomadas
- Ciclo 2 = No períodos de descanso o dosis no tomadas
- Promedio de paquetes usados = 2 por dosis
- No se reportaron Acontecimientos Adversos

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 45

3.75% IMIQ

- Mujer blanca de 66 años con piel Fitzpatrick tipo III

Visita	Conteos AK	Eritema
Situac. Inicial	9	0
Semana 02	IND	2
Semana 06	IND	1
Semana 14	0	1

- Ciclo 1 = Periodos de descanso los días 11, 12, 13 y 14
- Ciclo 2 = Dosis no tomada el día 29
- Promedio de paquetes usados = 1.26 por dosis
- Acontecimiento Adverso - mareo, escozor facial, eritema solar (suave, relacionado)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 46

3.75% IMIQ

- Hombre blanco de 73 años con piel Fitzpatrick tipo III

Visita	Conteos AK	Eritema
Situac. Inicial	9	0
Semana 02	22	3
Semana 04	3	0
Semana 06	5	2
Semana 10	2	0
Semana 14	2	0

- Ciclo 1 = No periodos de descanso o dosis no tomadas
- Ciclo 2 = No periodos de descanso o dosis no tomadas
- Promedio de paquetes usados = 1.18 por dosis
- No Acontecimientos Adversos relacionados

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 47

2.5% IMIQ

- Hombre blanco de 70 años
- Área de Tratamiento: Cara

Visita	Conteos AK	Eritema
Situac. Inicial	10	1
Semana 3	IND	3
Semana 9	13	3
Semana 17	5	1

- Ciclo 1=21 días sin períodos de descanso o dosis no tomadas
- Ciclo 2 = 21 días sin períodos de descanso o dosis no tomadas
- Promedio de paquetes usados = 2.0 / día
- No se registraron Acontecimientos Adversos

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 48

2.5% IMIQ

- Mujer blanca de 65 Años
- Área de Tratamiento: Cara

Visita	Conteos AK	Eritema
Situac. Inicial	7	1
Semana 3	1	1
Semana 9	0	0
Semana 17	0	0

- Ciclo 1=21 días sin períodos de descanso o dosis no tomadas
- Ciclo 2 = 21 días sin períodos de descanso o dosis no tomadas
- Promedio de paquetes usados = 1.69 / día
- Todos los Acontecimientos Adversos se registraron como "no relacionados"

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 49

3.75% IMIQ

- Hombre blanco de 79 años
- Área de Tratamiento: Cara

Visita	Conteos AK	Eritema
Situac. Inicial	14	1
Semana 3	16	3
Semana 9	6	2
Semana 17	0	0

- Ciclo 1=21 días sin periodos de descanso o dosis no tomadas
- Ciclo 2 = 21 días sin periodos de descanso o dosis no tomadas
- Promedio de paquetes usados = 1.14 / día
- No Adverse Events were recorded

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 50

3.75% IMIQ

- Hombre blanco de 78 años
- Área de Tratamiento: Cara

Visita	Conteos AK	Eritema
Situac. Inicial	8	1
Semana 3	IND	3
Semana 9	2	1
Semana 17	0	0

- Ciclo 1=21 días sin períodos de descanso o dosis no tomadas
- Ciclo 2 = 21 días sin períodos de descanso o dosis no tomadas
- Promedio de paquetes usados = 2.0 / día
- Todos los Acontecimientos Adversos se registraron "no relacionados"

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 51

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria
Estudios Combinados, Análisis dentro del régimen
Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Depuración Completa al Final del Estudio	57/160 (35.6)	49/160 (30.6)	10/159 (6.3)	55/162 (34.0)	41/164 (25.0)	9/164 (5.5)
Intervalo de confianza del 95%	28.2, 43.6	23.6, 38.4	3.1, 11.3	26.7, 41.8	18.6, 32.3	25, 10.2
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.379	-	-	0.082	-	-
Depuración Parcial al Final del Estudio	59/160 (59.4)	77/160 (48.1)	36/159 (22.6)	87/162 (53.7)	70/164 (42.7)	21/164 (12.8)
Intervalo de Confianza del 95%	51.3, 67.1	40.2, 56.2	16.4, 29.9	45.7, 61.6	35.0, 50.6	8.1, 18.9
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	<.001**	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.047**	-	-	0.034**	-	-
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio						
N	160	160	159	162	164	164
Media (Desviación Estándar)	-68.7 (43.4)	-59.2 (41.6)	-27.6 (52.1)	-64.3 (43.0)	-57.0 (45.4)	-24.5 (47.0)
Mediana	-81.8	-71.8	-25.0	-80.0	-66.7	-23.6
Mínimo, Máximo	-100.0 a 188.9	-100.0 a 90.0	-100.0 a 300.0	-100.0 a 160.0	-100.0 a 183.3	-100.0 a 200.0
Valor P vs Placebo	<.001**	<.001**	-	-	<.001**	-
Valor P vs 2.5% Imiquimod Crema	0.048**	-	-	-	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 52

Resumen de Criterios de Valoración de Eficacia Primaria y Secundaria Estudios Combinados, Análisis a través de los Regímenes Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas					Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	(1)	(2)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)
Depuración Completa al Final del Estudio, 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)
Intervalo de confianza del 95%	28.2, 43.6	23.6, 38.4	3.1, 11.3			26.7, 41.8	18.6, 32.3	25, 10.2
Valor P (dosis)	-	-	-			-	-	-
Valor P (régimen)	-	-	-			-	-	-
Valor P (Sitio de análisis)								
Depuración Parcial al Final del Estudio, 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)
Intervalo de confianza del 95%	51.3, 67.1	40.2, 56.2	16.4, 29.9			45.7, 61.6	35.0, 50.6	8.1, 18.9
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001	<.001	-	-	-
Valor P (régimen)	-	-	-	-0.233	0.164	-	-	-
Valor P (Sitio de análisis)				<.001	<.001			
Variación Porcentual en el Número de Lesiones AK Desde la Situación Inicial hasta el Final del Estudio								
N	160	160	159			162	164	164
Mediana	-81.8	-71.8	-25.0			-80.0	-66.7	-23.6
Media (Desviación Estándar)	-68.7 (43.4)	-59.2 (41.6)	-27.6 (52.1)			-64.3 (43.0)	-57.0 (45.4)	-24.5 (47.0)
Valor P (dosis)	-	-	-	<.001		-	-	-
Valor P (régimen)	-	-	-	-0.635		-	-	-
Valor P (Sitio de análisis)	-	-	-	<.001		-	-	-

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 53

Resumen del Puntaje de Lesión por Acción de la Luz Integrado Global del Investigador (IGIP)
Estudios Combinados
Población ITT

	Régimen de Ciclo de Tratamiento 2 Semanas			Régimen de Ciclo de Tratamiento 3 Semanas			Combinado		
	3.75% (N=160)	2.5% (N=160)	Placebo (N=159)	3.75% (N=162)	2.5% (N=164)	Placebo (N=164)	3.75% (N=322)	2.5% (N=324)	Placebo (N=323)
Puntaje IGIP									
N	151	153	151	148	151	145	299	304	296
3 = Mejorado significativamente de la situación inicial	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 = Muy mejorado de la situación inicial	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= Ligeramente mejorado de la situación inicial	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 = No variación de la situación inicial	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 = Ligeramente peor de la situación inicial	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 = Mucho peor de la situación inicial	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 = Significativamente peor de la situación inicial	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)
Media (Desviación Estándar)	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)

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 54

Resumen de Parámetros Farmacocinéticos Séricos el Día 21 por Imiquimod, Población PK

SUJETO/ ESTADÍSTICAS	Cmax (ng/mL)	(ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (0-24) (hr*ng/mL)	L2 (1/hr)	T4 (hr)	RAUC	RCmax	Lzelf (hr-1)	Te off (hr)
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	1.967	2.148	0.0292	23.765
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	0.059	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	6.581	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
MEDIA	0.323	0.199	7.356	5.974	0.0294	29.260	3.873	2.810	0.0235	55.339
SD	0.159	0.109	3.500	3.088	0.0142	16.979	2.153	1.514	0.0229	36.390
CV%	49.244	54.552	47.587	51.690	48.4908	58.028	55.598	53.889	97.4555	65.741
MEDIA GEOMÉTRICA	0.274	0.274	0.169	6.623	5.029	0.0266	26.106	3.277	2.370	0.0164	42.143
MÍN	0.069	0.061	4.000	1.139	0.0082	9.724	1.152	0.523	0.0063	8.219
MEDIANA	0.353	0.189	9.000	7.019	0.0271	25.557	3.505	2.720	0.0140	49.508
MÁX	0.588	0.390	16.000	11.800	0.0713	84.059	7.097	5.116	0.0843	109.511

FIG. 55

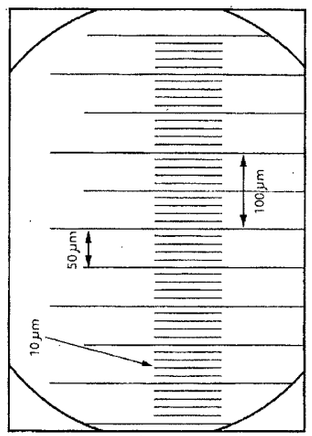
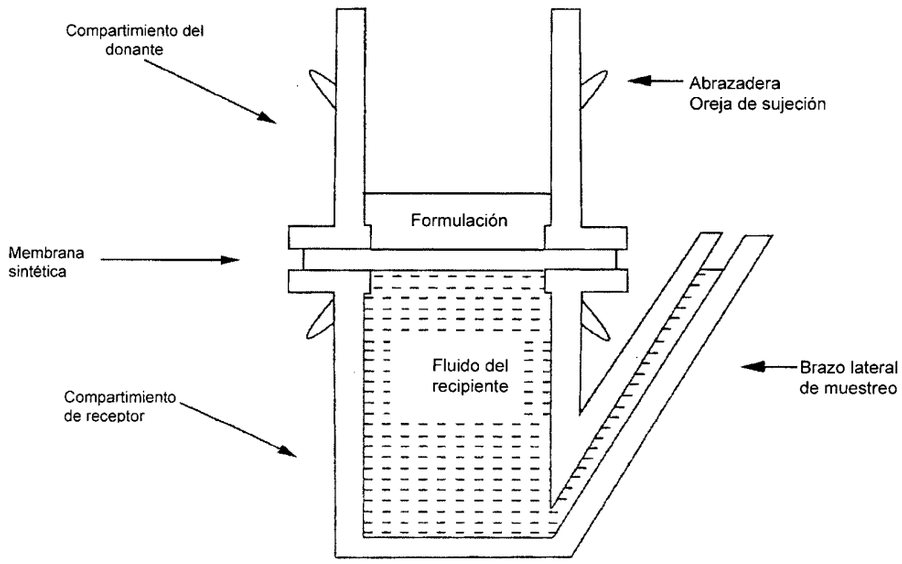


FIG. 56

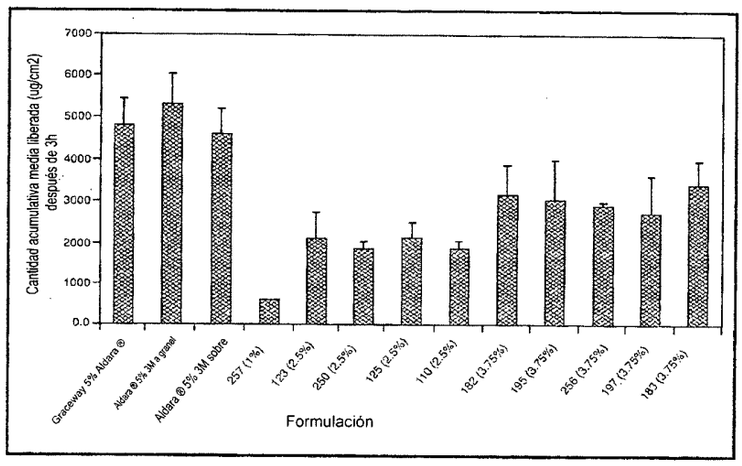


HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)



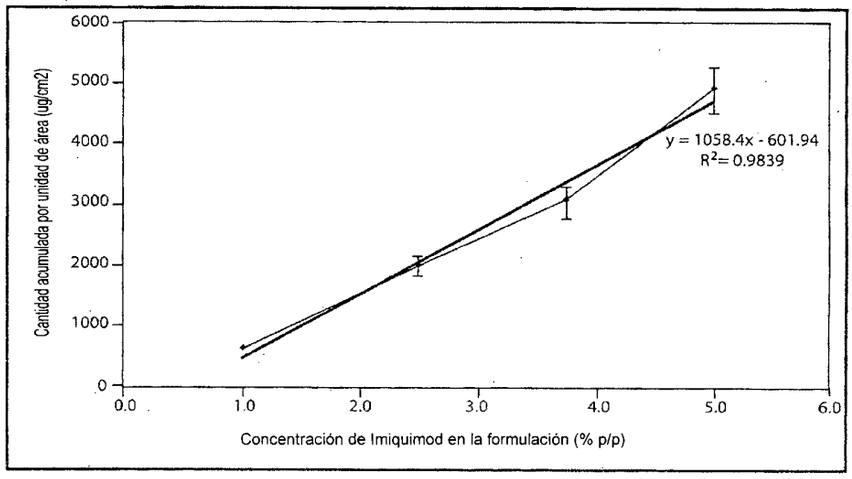
FIG 57

FIG 58



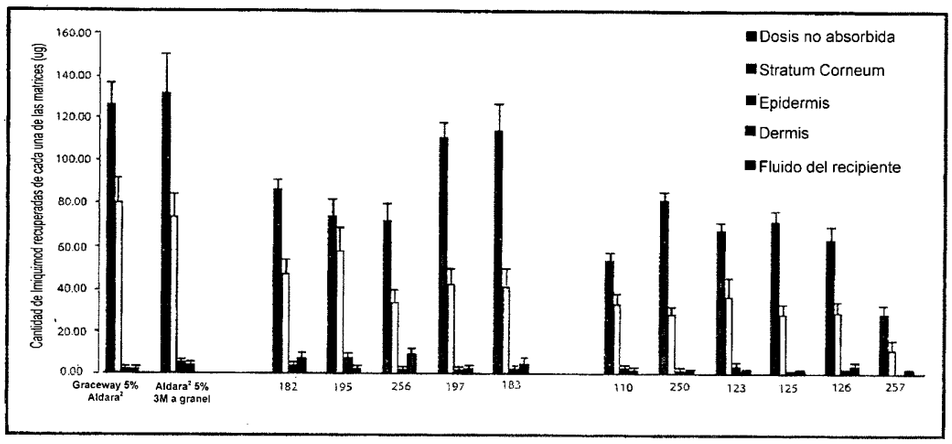
HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 59



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 60



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 61

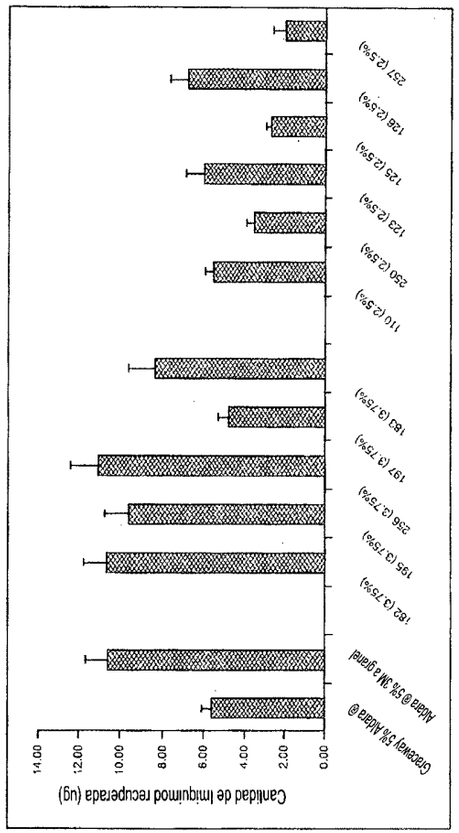
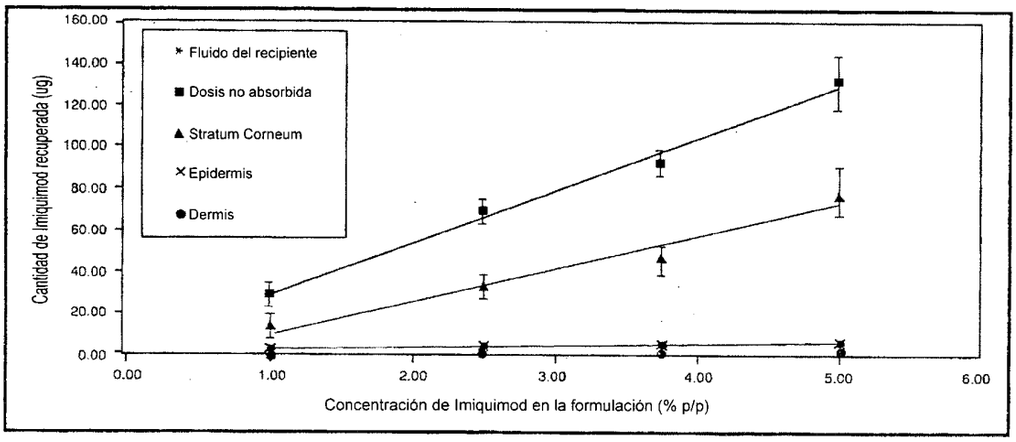
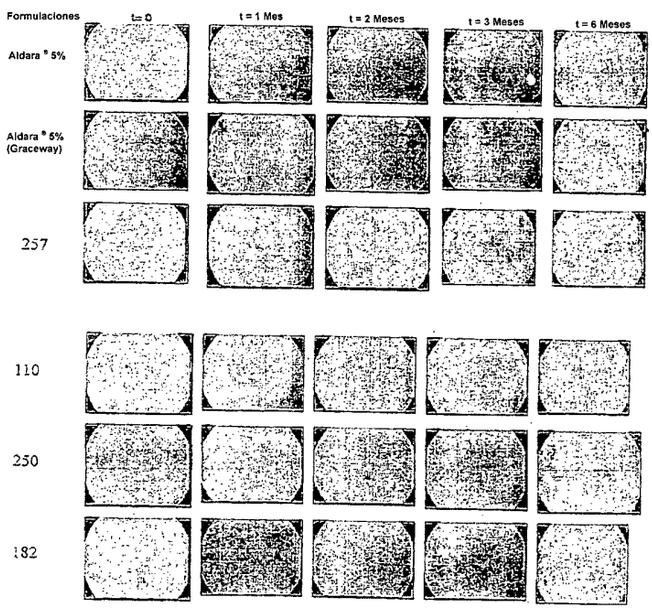

Cantidad de imiquimod recuperada (ug)
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
Glycerol+ 5% Aldara @
Aldara @ 5% 3M 3 gramo
180 (3.75%)
195 (3.75%)
256 (3.75%)
197 (3.75%)
163 (3.75%)
110 (2.5%)
250 (2.5%)
123 (2.5%)
125 (2.5%)
128 (2.5%)
257 (2.5%)

FIG. 62



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG 63A



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

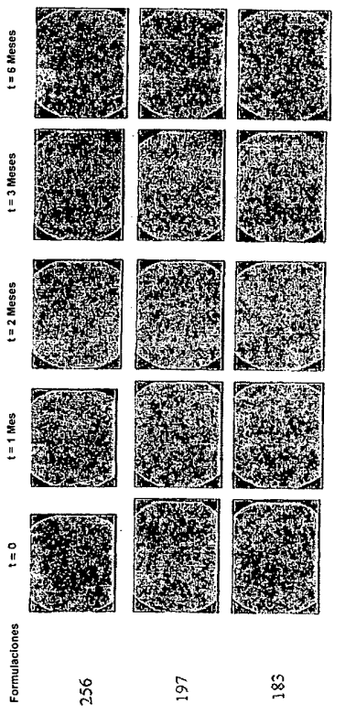

Formulaciones
t = 0
t = 1 Mes
t = 2 Meses
t = 3 Meses
t = 6 Meses
256
197
183

FIG 63B

FIG 63C

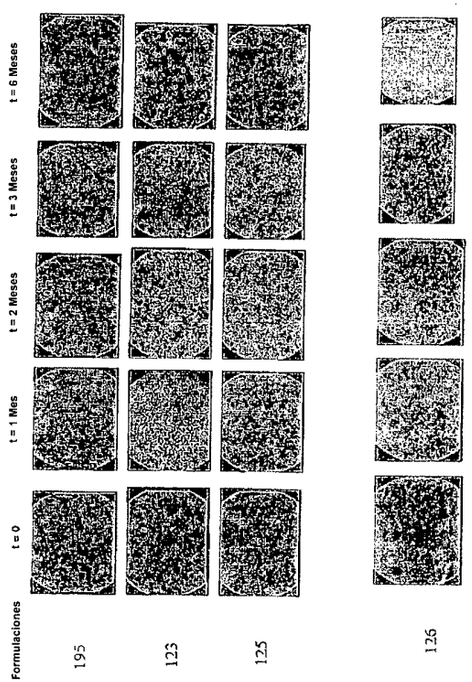
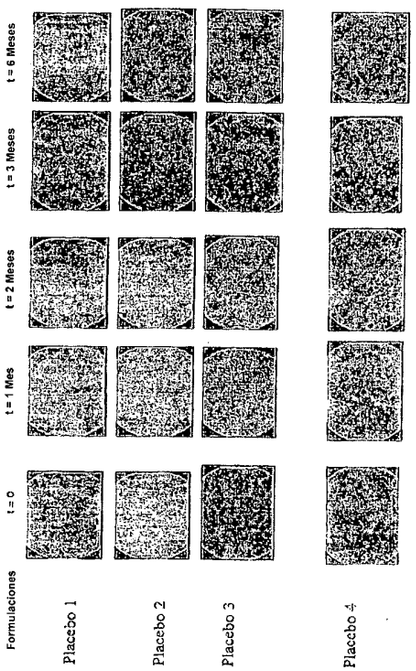

Formulaciones
t = 0
t = 1 Mes
t = 2 Meses
t = 3 Meses
t = 6 Meses
195
123
125
126

FIG 64


Formulaciones
t = 0
t = 1 Mes
t = 2 Meses
t = 3 Meses
t = 6 Meses
Placebo 1
Placebo 2
Placebo 3
Placebo 4

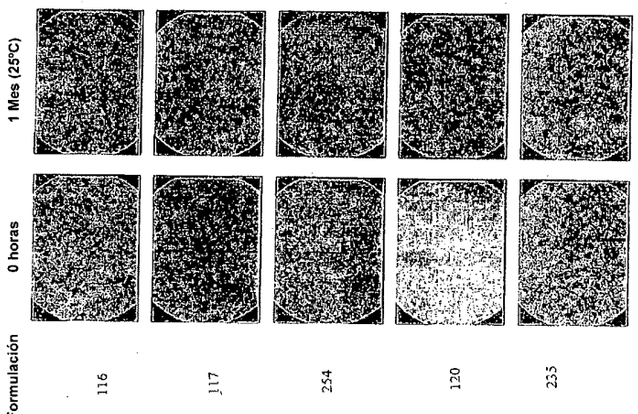


FIG 65A

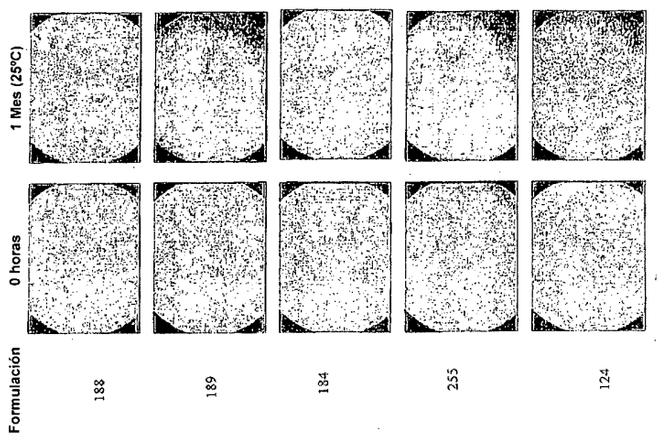
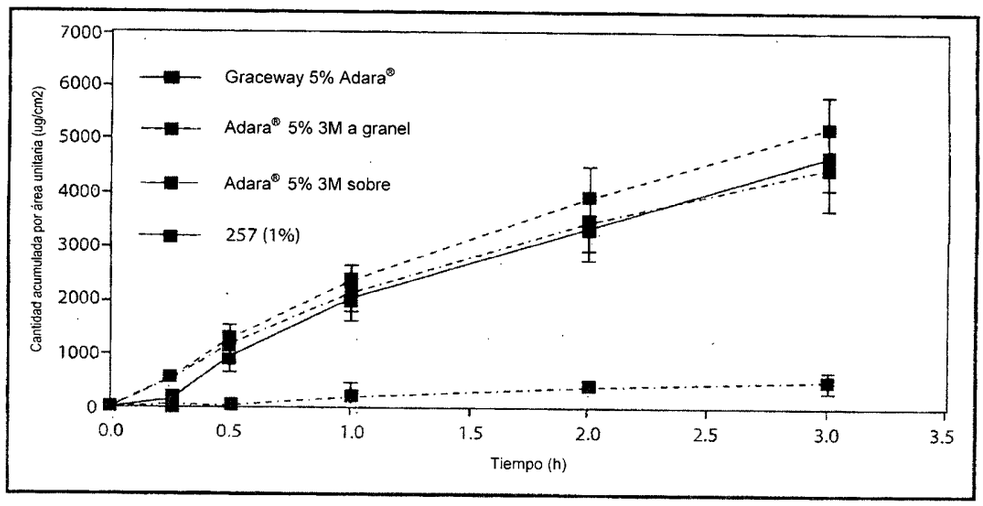


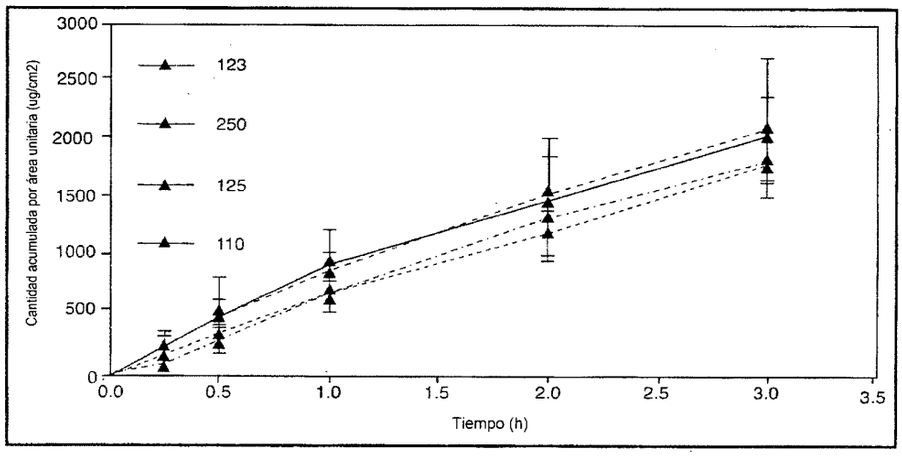
FIG 65B

FIG. 66



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

FIG. 67



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

398

399

FIG. 68

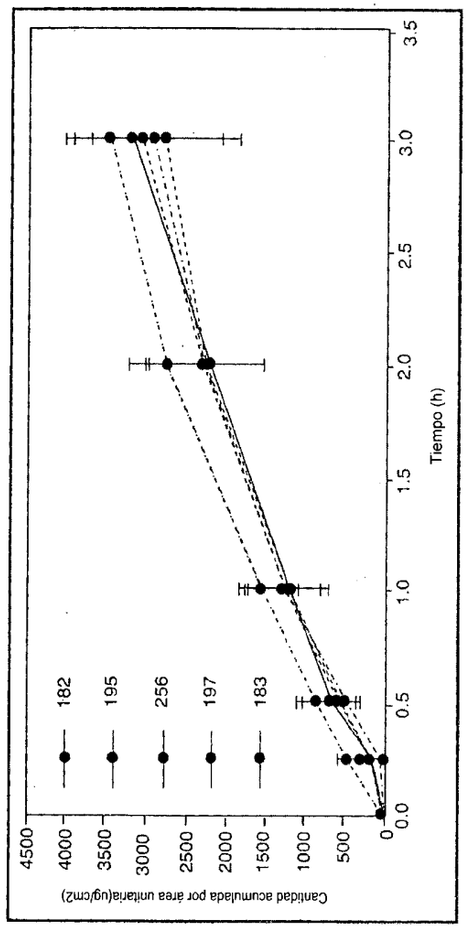
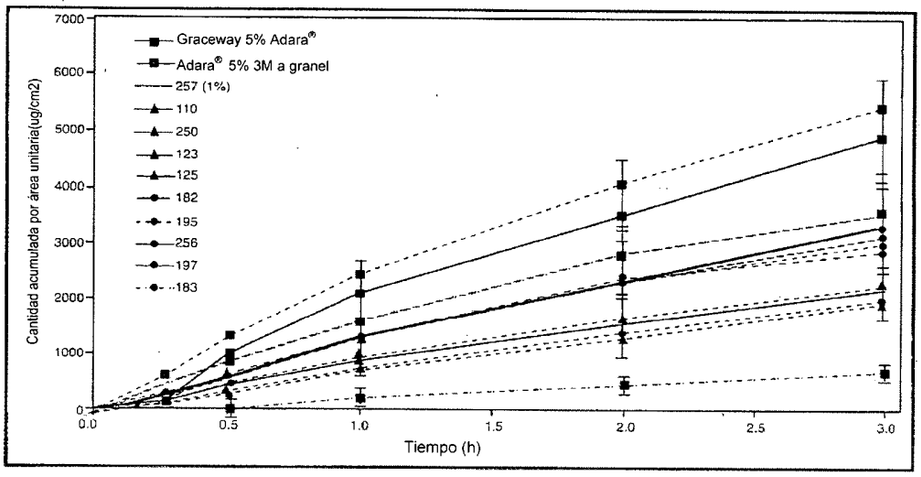


FIG. 69



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

400

401

As. 105.145
1/1

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

2. This public document has been signed by JEANIE F. GAMMON

3. acting in the capacity of COUNTY CLERK OF SULLIVAN COUNTY, TENNESSEE

4. bears the seal/stamp of COUNTY SEAL OF SULLIVAN COUNTY, TENNESSEE

Certified

5. at *Nashville, Tennessee*

6. the Friday, November 30, 2007

7. by RILEY C. DARNELL, SECRETARY OF STATE, STATE OF TENNESSEE

8. No. 07-11638

9. Seal/Stamp

10. Signature

Riley C. Darnell

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que aparece con el original que se ha tenido a la vista.

04 FEB. 2008

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando [illegible] S.

401

402

Certificate of Official Signature — Form 405

State of Tennessee, Sullivan County

I, Jeanie F. Gammon, County Clerk of Sullivan County, do hereby certify that Angela Renee Stuart, whose genuine signature appears to the foregoing instrument, was at the time of signing the same, an acting notary public in and for said County, duly elected and qualified, and that all of her official acts are entitled to full faith and credit as such.

Her term of office commences on the 10 day of February in the year 2006
and will expire on the 10 day of February in the year 2010

Given under my hand and the seal of said County, at office this

[SEAL] 28th day of November, 2007

Jeanie Gammon Clerk

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

04 FEB. 2008

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mo[illegible]

402
403

Certificate of Official Signature — Form 405

State of Tennessee, Sullivan County

I, Jeanie F. Gammon, County Clerk of Sullivan County, do hereby certify that Angela Renee Stuart, whose genuine signature appears to the foregoing instrument, was at the time of signing the same, an acting notary public in and for said County, duly elected and qualified, and that all of her official acts are entitled to full faith and credit as such.

Her term of office commences on the 10 day of February in the year 2006
and will expire on the 10 day of February in the year 2010

Given under my hand and the seal of said County, at office this
28th day of November, 2007

[SEAL]

Clerk

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

04 FEB. 2008

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora

403

704

Certificate of Official Signature — Form 405

State of Tennessee, Sullivan County

I, Jeanie F. Gammon, County Clerk of Sullivan County, do hereby certify that Angela Renee Stuart whose genuine signature appears to the foregoing instrument, was at the time of signing the same, an acting notary public in and for said County, duly elected and qualified, and that all of h er official acts are entitled to full faith and credit as such.

H er term of office commences on the 10 day of February in the year 2006
and will expire on the 10 day of February in the year 2010
Given under my hand and the seal of said County, at office this
28th day of November, 2007

[SEAL]

Jeanie Gammon Clerk

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

04 FEB. 2008

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) **Graceway Pharmaceuticals, LLC**

domiciliado(s) en, 340 Martin Luther King Jr. Blvd., Suite 500, Bristol, Tennessee 37620, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre
Cargo

En la Notaría Cuarenta de este Círculo cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
04 FEB. 2008
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora

POWER OF ATTORNEY

I (We) **Graceway Pharmaceuticals, LLC**

domiciled in, 340 Martin Luther King Jr. Blvd., Suite 500 Bristol, Tennessee 37620, United States of America

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our true and lawful attorneys with special, ample and sufficien power to obtain from the Colombian administrative, judicia and police offices and authorities, in any instance privileges of patents of invention, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogan and emblems, registration of copyright and contract related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal o assignments and changes of name, domicile and addres related to the above; to act as plaintiff or defendant in an instance or recourse, and before any judge, corporation public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: caducity, cancellation and nullit actions; action of unfair competition; criminal proceedings actions for payment of damages: claims or observation on patent applications, models, industrial designs and utilit models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications formulate descriptions, amendments, protests declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeal and claims; to pay taxes, quotas and assessment prescribed by law, renounce or waive the rights granted o in the process of granting; to receive all kinds of document and valuables, giving the respective release of receipt, and in general, to take before said authorities the necessar steps to such effect, and any measures that they ma deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoin **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicia attorneys.

Granted and signed in Bristol, Tennessee (USA)

this 25th day October of 2007

Signature

Name John A. M. Bellamy

Title Executive Vice President and General Counsel

ANGELA RENEE STUART
STATE OF TENNESSEE
NOTARY PUBLIC
SULLIVAN COUNTY

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy October 25, 2007 de de

Angela Renee Stuart

My Commission Expires
February 10, 2010

personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de, **Graceway Pharmaceuticals, LLC**

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACIÓN POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 25th day of October of 2007 personall appeared before me John A. A. Bellamy

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me dul sworn did depose and say that he (she) is the Executive Vice President and General Counsel
of, **Graceway Pharmaceuticals, LLC**

Which is legally constituted for a term not yet expired, tha deponent is authorized by said Company to confer thi Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation i the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Tennessee
under date of October 25, 2007

and that he (she) who grants the present power of attorne is its Representative.

Angela Renee Stuart Notary Public (Seal)

ANGELA RENEE STUART
STATE OF TENNESSEE
NOTARY PUBLIC
SULLIVAN COUNTY

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
04 FEB. 2008
NOTARIO CUARENTA (E)
Norby Fernando Mora S.
Bogotá, D.C., Colombia

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 25th day of October of 2007
personally appeared before me
John A. A. Bellamy
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Angela Renee Stuart Notary Public (Seal)

ANGELA RENEE STUART
STATE OF TENNESSEE
NOTARY PUBLIC
SULLIVAN COUNTY

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **GRACEWAY PHARMACEUTICALS LLC** con domicilio en 340 Martin Luther King Jr. Blvd., Suite 500, Bristol, Tennessee 37620, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se presentó fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

04 FEB. 2008

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

1. País: *Estados Unidos de América*

2. Este documento público ha sido firmado por JEANIE F. GAMMON

3. actuando en capacidad de FUNCIONARIA DEL CONDADO DE SULLIVAN, TENNESSEE

4. lleva el sello/timbre de SELLO DEL CONDADO DE SULLIVAN, TENNESEE

Certificado

5. en Nashville, Tennessee

6. el Viernes 30 de Noviembre, 2007

7. Por RILEY C. DARNELL, SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE TENNESSEE

8. No. 07-11638

9. Sello/timbre: 10. Firma

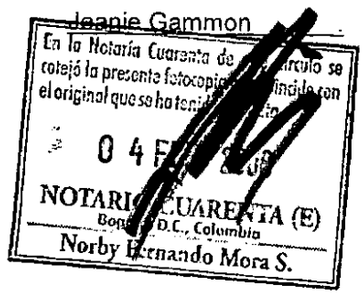
EL GRAN SELLO DEL ESTADO
DE TENNESSEE (firma)

Estado de Tennessee, Condado de Sullivan

Yo, Jeanie F. Gammon, Funcionaria del Condado de Sullivan, por el presente certifico que Angela Renee Stuart, cuya firma genuina aparece en el instrumento saliente, era un Notario Público vigente al momento de firmar el mismo en y para dicho Condado, debidamente elegida y calificada, y que todos sus actos oficiales están autorizados para completa fe y crédito.

Su término de oficina comienza el 10 de Febrero de 2006
y vencerá el 10 de Febrero de 2010
Dado bajo mi firma y el sello de dicho Condado, en
[sello] esta oficina este 28 de Noviembre, 2007

Jeanie Gammon Funcionaria



Hay tres sellos que dicen:

ANGELA RENEE STUART
ESTADO DE TENNESSEE
NOTARIO PÚBLICO
CONDADO DE SULLIVAN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-087690- -00000-0000

Fecha: 2011-07-13 16:01:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODEL

- ☐ Indicación que se solicita una pate
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐