

PETITORIO

AS: 108.101

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-088449- -00000-0000

Fecha: 2008-08-25 16:43:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(I) Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 126

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

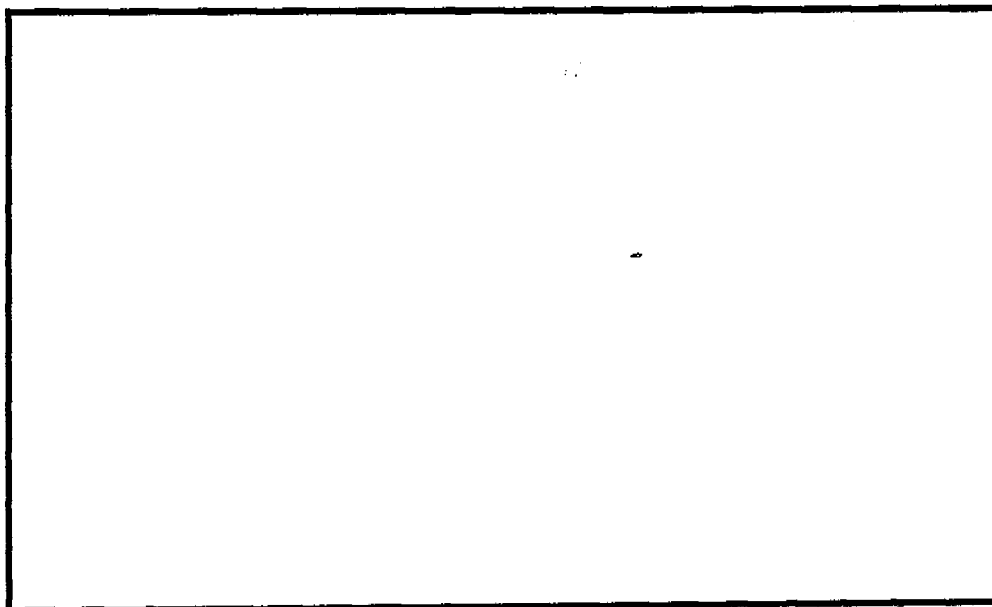
1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2	Nombre: GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC.		IDENTIFICACIÓN
SOLICITANTE (71)	Dirección: 340 Martin Luther King Jr. Blvd., Suite 500, Bristol, TN 37620, Estados Unidos de América		C.C. ☐ NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América		C.E. ☐ Otro ☐
	Lugar de Constitución: Estados Unidos de América		Cual _____
	Teléfono: _____ Fax: _____		Número _____
E-mail _____			
3	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO		IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE O APODERADO	Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia.		C.C. ☒ NIT ☐
	Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200		C.E. ☐ Otro ☐
	E-mail: _____		Cual _____
			Número 80.410.337 TP 57492
4	Nombre: Alexis S. STATHAM, Robert J. NELSON.		
INVENTOR (ES) (72)	Dirección: P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427, US; P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427, US (Respectivamente).		
	Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente).		
5	PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2006/049517	Fecha 29-12-2006
	Publicación Internacional No	WO 2008/082381 A1	Fecha 10-07-2008
6	Título (54): FORMULACIONES DEL MODIFICADOR DE INMUNORESPUESTA QUE CONTIENEN ÁCIDO OLEICO Y MÉTODOS		
7	Clasificación Internacional (51):		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☐ NO ☒		(31) Número de Solicitud	
9	Comprobante de pago No. 08 – 44, 578		Fecha 22-08-2008
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 501.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

[Signature]
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.

108 101

3

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-088449- -00000-0000

Fecha: 2008-08-25 16:43:47 Dep. 2020 NUECREACION;
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

RECIBO OFICIAL CAJA : 08 - JUNIO 5 2008
FECHA : JUNIO 5 2008

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3255976	04/06/2008	53,900,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA ALMACENADO AL EXPEDIENTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2006/049517 ☐
MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC.

DOMICILIO BRISTOL, TN, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO FORMULACIONES DEL MODIFICADOR DE INMUNORESPUESTA QUE CONTIENEN ACIDO OLEICO
Y METODOS

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

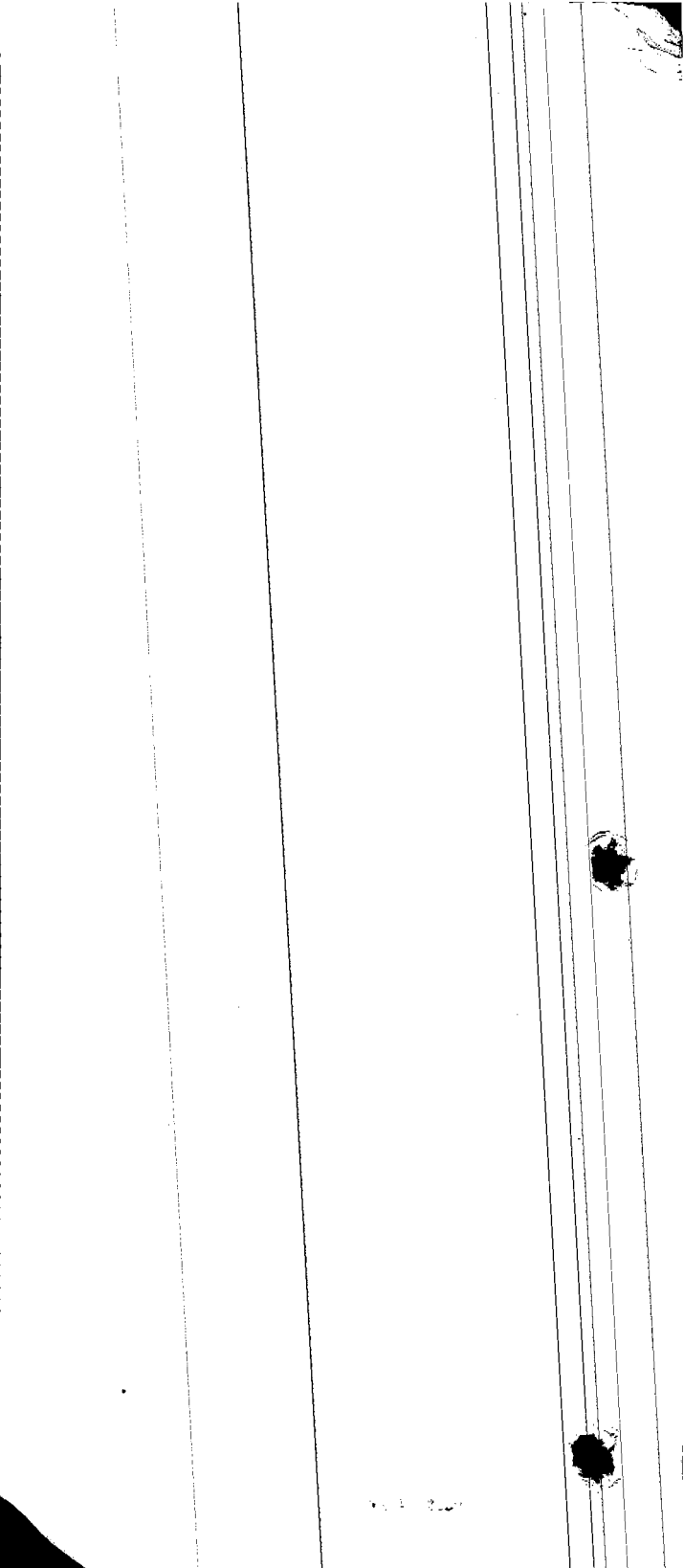
PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) ALEXIS S. STATHAM, ROBERT J. NELSON.

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES



IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION
AS INTERNATIONAL EXAMINING AUTHORITY
(IPEA/IB)

International Application No.	:	PCT/US2006/049517
International Filing Date	:	29 December 2006 (29.12.2006)
Earliest Priority Date	:	
Applicant	:	Graceway Pharmaceuticals, LLC
Title	:	IMMUNE RESPONSE MODIFIER FORMULATIONS CONTAINING OLEIC ACID AND METHODS

The International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

Dear Sirs:

REQUEST TO CORRECT APPLICANT'S NAME UNDER RULE 92^{BIS}

Pursuant to Rule 92bis, Applicants respectfully request that the International Bureau kindly correct Applicant's name and address on Sheet 1 of the PCT Request as follows:

FROM:

GRACEWAY PHARMACEUTICALS, INC.
Suite 500
340 Edgemont Avenue
Bristol, Tennessee 37620
United States of America

TO:

GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC
340 Martin Luther King Jr. Blvd., Suite 500
Bristol, TN 37620
United States of America

A revised Sheet 1 of the PCT Request reflecting the correct name and address of applicant, Graceway Pharmaceuticals, LLC, is further enclosed.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 67064WO(54610)

Box No. I TITLE OF INVENTION

IMMUNE RESPONSE MODIFIER FORMULATIONS CONTAINING OLEIC ACID AND METHODS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC
340 Martin Luther King Jr. Blvd., Suite 500
Bristol, TN 37620
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

STATHAM, Alexis S.
P.O. Box 33427
St. Paul, Minnesota 55133-3427
United States of America

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GITTEN, Howard M.
Edwards Angell Palmer & Dodge LLP
P.O. Box 55874
Boston, Massachusetts 02205
United States of America

Telephone No.

(954) 727-2600

Facsimile No.

(617) 439-4170

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
32,138

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 July 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/082381 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/44 (2006.01) C07D 471/00 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)

(74) Agents: GITTEN, Howard, M. et al.; Edward Angell
Palmer & Dodge LLP, P.O. Box 55874, Boston, MA 02205
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2006/049517

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
29 December 2006 (29.12.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant (for all designated States except US): GRACE-
WAY PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Suite 500,
340 Edgemont Avenue, Bristol, TN 37620 (US).

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STATHAM, Alexis,
S. [US/US]; P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427
(US). NELSON, Robert, J. [US/US]; P.O. Box 33427, St.
Paul, MN 55133-3427 (US).

Published:

— with international search report

WO 2008/082381 A1

(54) Title: IMMUNE RESPONSE MODIFIER FORMULATIONS CONTAINING OLEIC ACID AND METHODS

(57) Abstract: Pharmaceutical formulations and methods including an immune response modifier (IRM) compound and an oleic acid component are provided where stability is improved by using oleic acid have low polar impurities such as peroxides.

5 **IMMUNE RESPONSE MODIFIER FORMULATIONS CONTAINING
OLEIC ACID AND METHODS**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims benefit of US provisional application 60/636916,
filed December 17, 2004, and 11/303659 filed December 16, 2005, the contents of
10 which are hereby incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical formulations for the topical
or transdermal delivery of immunomodifying drugs.

BACKGROUND

15 There has been a major effort in recent years, with significant success, to
discover new drug compounds that act by stimulating certain key aspects of the
immune system, as well as by suppressing certain other aspects. These compounds,
referred to herein as immune response modifiers (IRMs), appear to act through
immune system mechanisms known as toll-like receptors to induce selected cytokine
20 biosynthesis. They may be useful for treating a wide variety of diseases and
conditions. For example, certain IRMs may be useful for treating viral diseases
(e.g., human papilloma virus, hepatitis, herpes), neoplasias (e.g., basal cell
carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis, melanoma), and TH2-
mediated diseases (e.g., asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis), and are also
25 useful as vaccine adjuvants.

Many of the IRM compounds are small organic molecule imidazoquinoline
amine derivatives (see, e.g., U.S. Pat. No. 4,689,338), but a number of other
compound classes are known as well (see, e.g., U.S. Pat. Nos. 5,446,153, 6,194,425,
and 6,110,929) and more are still being discovered.

30 One of these IRM compounds, known as imiquimod, has been
commercialized in a topical formulation, ALDARA, for the treatment of actinic
keratosis, basal cell carcinoma, or anogenital warts associated with human
papillomavirus.

Pharmaceutical formulations containing IRM compounds are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,238,944; 5,939,090; and 6,425,776; European Patent 0 394 026; and U.S. Patent Publication 2003/0199538.

Although some of the beneficial effects of IRMs are known, the ability to provide therapeutic benefit via topical application of an IRM compound for treatment of a particular condition at a particular location may be hindered by a variety of factors. These factors include: irritation of the skin to which the formulation is applied; formulation wash away; insolubility of the IRM compound in the formulation; chemical degradation of the IRM compound and/or other ingredients, physical instability of the formulation (e.g., separation of components, thickening, precipitation/agglomeration of active ingredient, and the like); poor permeation; and undesired systemic delivery of topical IRM formulations if not intended to be transdermal.

Accordingly, there is a continuing need for new and/or improved IRM formulations.

SUMMARY

It has now been found that, while oleic acid can be used to solubilize IRMs, even difficult to formulate, highly insoluble IRMs, formulations comprising an IRM compound in combination with oleic acid can suffer from impaired stability. Somewhat surprisingly, addition of greater amounts of antioxidants to the formulation does not solve the problem. However, it has been found that utilizing an oleic acid component having reduced amounts of polar impurities, such as peroxides, aldehydes, alcohols, and ketones in a formulation containing an IRM can reduce the formation of impurities and thereby provide improved formulation stability. Instability is an important issue for pharmaceutical formulations and can reduce the shelf life of a product or jeopardize regulatory approvability.

It has been discovered that the stability of a formulation containing an IRM compound and oleic acid can be improved by utilizing an oleic acid component that is free of or contains low amounts of polar impurities, such as peroxides, aldehydes, alcohols, and ketones. Although not intending to be bound to any particular theory or mechanism, it is hypothesized that the higher amounts of polar impurities present in the oleic acid component can react with the IRM compound, thereby destabilizing the formulation and increasing the rate of formation of impurities derived from the IRM compound.

In one aspect, the present invention provides a pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an immune response modifier (IRM) compound and a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the formulation is substantially free of polar impurities introduced by the oleic acid component.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical formulation comprising: a therapeutically effective amount of an IRM compound and a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the oleic acid component has a peroxide value no greater than 5.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical formulation comprising: a therapeutically effective amount of an IRM compound and a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the oleic acid component is at least 80% oleic acid.

The present invention also provides methods.

In one aspect, the present invention provides a method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an immune response modifier (IRM) compound and oleic acid by using an oleic acid component that is substantially free of polar impurities.

In one aspect, the present invention provides a method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an IRM compound and oleic acid by using an oleic acid component with a peroxide value no greater than 5.

In one aspect, the present invention provides a method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an IRM compound and oleic acid by using an oleic acid component that is at least 80% oleic acid.

In another aspect, the present invention provides methods for treating disease, including but not limited to the group comprising actinic keratosis, basal cell carcinoma, genital warts, peri-anal warts, malignant melanoma, and molluscum contagiosum. In another aspect, the present invention provides methods to induce cytokine biosynthesis. In another aspect, the present invention provides methods to induce interferon biosynthesis.

A number of additional embodiments can be described as follows:

1. A pharmaceutical formulation comprising:

- 12
- a therapeutically effective amount of an immune response modifier (IRM) compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2- bridged imidazoquinoline amines,
- 5 imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazolonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine
- 10 amines, and combinations thereof; and
- a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the formulation is substantially free of polar impurities introduced by the oleic acid component.
- 15 2. A pharmaceutical formulation comprising:
- a therapeutically effective amount of an IRM compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2- bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines,
- 20 tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazolonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine amines, and combinations thereof; and
- 25 a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the oleic acid component has a peroxide value no greater than 5.
3. A pharmaceutical formulation comprising:
- a therapeutically effective amount of an IRM compound selected from the
- 30 group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2- bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazolonaphthyridine

amines, thiazolonaphthyridine amines, 1H-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine amines, and combinations thereof; and

a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component,
5 wherein the oleic acid component is at least 80% oleic acid.

4. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the IRM compound is selected from the group consisting of amide substituted imidazoquinoline amines, sulfonamide substituted imidazoquinoline amines, urea substituted imidazoquinoline amines, aryl ether substituted imidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted imidazoquinoline amines, amido ether substituted imidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted imidazoquinoline amines, urea substituted imidazoquinoline ethers, thioether substituted imidazoquinoline amines, 6-, 7-, 8-, or 9-aryl, heteroaryl, aryloxy or arylalkyleneoxy substituted imidazoquinoline amines, imidazoquinoline diamines, amide substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamide substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, aryl ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, amido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline ethers, thioether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline diamines, amide substituted imidazopyridine amines, sulfonamide substituted imidazopyridine amines, urea substituted imidazopyridine amines, aryl ether substituted imidazopyridine amines, heterocyclic ether substituted imidazopyridine amines, amido ether substituted imidazopyridine amines, sulfonamido ether substituted imidazopyridine amines, urea substituted imidazopyridine ethers, thioether substituted imidazopyridine amines, and combinations thereof.

30

5. A formulation as in any one of embodiments 1 through 3 wherein the IRM compound is an imidazonaphthyridine amine.

- 14
6. A formulation as in any one of embodiments 1 through 3 and 5 wherein the IRM compound is 2-methyl-1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amine.
- 5 7. A formulation as in any one of embodiments 1 through 3 wherein the IRM compound is 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine.
8. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the IRM compound is present in an amount of at least 3% by weight, based on the total weight of the formulation.
- 10 9. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the IRM compound is present in an amount of at least 5% by weight, based on the total weight of the formulation.
- 15 10. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the oleic acid component is present in an amount of at least 15% by weight based on the total weight of the formulation.
- 20 11. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the oleic acid component is present in an amount of at least 20% by weight based on the total weight of the formulation.
- 25 12. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the oleic acid component is present in an amount of at least 25% by weight based on the total weight of the formulation.
13. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the oleic acid component has been purified by chromatography prior to use in the formulation.
- 30 14. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the oleic acid component is plant-derived.

15. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the formulation includes at least one fatty acid other than oleic acid or isostearic acid.
16. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the formulation includes less than 3% isostearic acid by weight based on the total weight of the formulation.
17. A formulation as in any one of the preceding embodiments wherein the formulation further comprises an antioxidant.
18. A formulation as in any one of the preceding embodiments further comprising an antioxidant, wherein the antioxidant is butylated hydroxytoluene or butylated hydroxyanisole.
19. A formulation of any one of the preceding embodiments further comprising water.
20. A formulation of any one of the preceding embodiments further comprising a preservative system.
21. A formulation of any one of the preceding embodiments further comprising an emulsifier.
22. A method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an immune response modifier (IRM) compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2-bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, 1,5-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine

amines, and combinations thereof; and oleic acid by using an oleic acid component that is substantially free of polar impurities.

23. A method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an IRM compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2-bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine amines, and combinations thereof; and oleic acid by using an oleic acid component with a peroxide value no greater than 5.

24. A method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising a therapeutically effective amount of an IRM compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2-bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine amines, and combinations thereof; and oleic acid by using an oleic acid component that is at least 80% oleic acid.

25. The method as in any one of embodiments 22 through 24 wherein the IRM compound is selected from the group consisting of: amide substituted imidazoquinoline amines, sulfonamide substituted imidazoquinoline amines, urea substituted imidazoquinoline amines, aryl ether substituted imidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted imidazoquinoline amines, amido ether substituted imidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted imidazoquinoline amines, urea substituted imidazoquinoline ethers, thioether

- substituted imidazoquinoline amines, 6-, 7-, 8-, or 9-aryl, heteroaryl, aryloxy, or arylalkyleneoxy substituted imidazoquinoline amines, imidazoquinoline diamines, amide substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamide substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, aryl ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, amido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline ethers, thioether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline diamines, amide substituted imidazopyridine amines, sulfonamide substituted imidazopyridine amines, urea substituted imidazopyridine amines, aryl ether substituted imidazopyridine amines, heterocyclic ether substituted imidazopyridine amines, amido ether substituted imidazopyridine amines, sulfonamido ether substituted imidazopyridine amines, urea substituted imidazopyridine ethers, thioether substituted imidazopyridine amines, and combinations thereof.

26. The method as in any one of embodiments 22 through 24 wherein the IRM compound is an imidazonaphthyridine amine.

27. The method as in any one of embodiments 22 through 24 and 26 wherein the IRM compound is 2-methyl-1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naphthyridin-4-amine.

28. The method as in any one of embodiments 22 through 24 wherein the IRM compound is 1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amine.

29. A method of treating actinic keratosis, the method comprising applying a formulation of any one of embodiments 1 through 21 to the skin of a subject.

30. A method of treating basal cell carcinoma, the method comprising applying a formulation of any one of embodiments 1 through 21 to the skin of a subject.

31. A method of treating genital warts, the method comprising applying a formulation of any one of embodiments 1 through 21 to the skin or mucosal surface of a subject.

5 32. A method of treating peri-anal warts, the method comprising applying a formulation of any one of embodiments 1 through 21 to the skin or mucosal surface of a subject.

33. A method of treating molluscum contagiosum, the method comprising applying a formulation of any one of embodiments 1 through 21 to the skin of a subject.

34. A method of inducing cytokine biosynthesis, the method comprising applying a formulation of any one of embodiments 1 through 21 to the skin or mucosal surface of a subject.

15 35. A method of inducing interferon biosynthesis, the method comprising applying a formulation of any one of embodiments 1 through 21 to the skin or mucosal surface of a subject.

20 36. A method of treating malignant melanoma, the method comprising applying a formulation of any one of the preceding embodiments 1 through 21 to the skin of a subject.

25 The term "substantially free" is used to indicate that the amount present in the composition or formulation is below the level that causes degradation of the active pharmaceutical agent, such that the formulation is unsuitable for pharmaceutical usage, after storage for 4 months at 40 °C at 75% relative humidity. The term can also be used to describe a composition containing less than 10%, less than 5%, less than 1%, or less than 0.1% by weight of a given substance.

30 The term "polar impurities" includes, but is not limited to peroxides, aldehydes, ketones, alcohols, metal ions, and/or substances that cause degradation of the active pharmaceutical agent.

The term "oleic acid component" is used to describe a preformulation source or composition of matter containing oleic acid, and may include other fatty acids in

addition to oleic acid, including but not limited to: myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, margaric acid, isostearic acid, stearic acid, linoleic acid, linolenic acid, and other fatty acids, or combinations thereof.

The peroxide value is the number that expresses in milliequivalents of active oxygen the quantity of peroxide contained in 1000 g of the substance as determined by the methods described in the 5th edition of the European Pharmacopoeia, Section 2.5.5.

Unless otherwise indicated, all numbers expressing quantities, ratios, and numerical properties of ingredients, reaction conditions, and so forth used in the specification and claims are to be understood as being modified in all instances by the term "about".

All parts, percentages, ratios, etc. herein are by weight unless indicated otherwise.

As used herein, "a" or "an" or "the" are used interchangeably with "at least one" to mean "one or more" of the listed element.

The above summary of the present invention is not intended to describe each disclosed embodiment or every implementation of the present invention. The description that follows more particularly exemplifies illustrative embodiments. In several places throughout the application, guidance is provided through lists of examples, which examples can be used in various combinations. In each instance, the recited list serves only as a representative group and should not be interpreted as an exclusive list.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides pharmaceutical formulations that include a therapeutically effective amount of an immune response modifier (IRM) compound, selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 5,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2-bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, and 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine

amines, and oleic acid, wherein the oleic acid component contains a low amount of polar impurities, especially peroxides. Surprisingly, the stability of such formulations is substantially greater than that of similar formulations containing an IRM compound and oleic acid containing conventional oleic acid with higher amounts of polar impurities such as peroxides, even when the oleic acid component is of compendial grade. Furthermore, the instability problem of these formulations is not eliminated by additional antioxidants.

Through utilization of an oleic acid component containing a very low amount of polar impurities, the subsequent formation of impurities in IRM formulations is significantly reduced as compared to other IRM formulations comprising compendial grades of oleic acid after both the initial measurement (i.e., its measurement when initially formulated) and under accelerated conditions (when stored for at least 4 months at 40°C and 75% relative humidity), resulting in an increased formulation shelf life.

For certain embodiments, the formulation comprises an IRM compound and a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the formulation is substantially free of polar impurities introduced by the oleic acid component. For certain embodiments, the formulation comprises an IRM compound and a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the oleic acid component has a peroxide value no greater than 5. For certain embodiments, the formulation comprises an IRM compound and a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the oleic acid component is at least 80% oleic acid.

In certain embodiments, formulations described herein can be in the form of an oil-in-water emulsion such as a cream or a lotion. The oil component of the formulation includes an IRM compound and one or more fatty acids, including oleic acid in an amount sufficient to solubilize the IRM compound. Optionally, a cream or lotion of the invention can contain emollients, antioxidants, emulsifiers, viscosity enhancing agents, and/or preservatives. Such components, as well as all others of the formulations described herein, are preferably pharmaceutically acceptable.

Immune Response Modifying Compounds

Formulations of the invention include an IRM compound. Such compounds include, for example, imidazoquinoline amines including, but not limited to, substituted imidazoquinoline amines such as, for example, amide substituted

- imidazoquinoline amines, sulfonamide substituted imidazoquinoline amines, urea substituted imidazoquinoline amines, aryl ether substituted imidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted imidazoquinoline amines, amido ether substituted imidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted
- 5 imidazoquinoline amines, urea substituted imidazoquinoline ethers, thioether substituted imidazoquinoline amines, 6-, 7-, 8-, or 9-aryl, heteroaryl, aryloxy or arylalkyleneoxy substituted imidazoquinoline amines, and imidazoquinoline diamines; tetrahydroimidazoquinoline amines including, but not limited to, amide substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamide substituted
- 10 tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, aryl ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, amido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline
- 15 ethers, thioether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, and tetrahydroquinoline diamines; imidazopyridine amines including, but not limited to, amide substituted imidazopyridine amines, sulfonamide substituted imidazopyridine amines, urea substituted imidazopyridine amines, aryl ether substituted imidazopyridine amines, heterocyclic ether substituted imidazopyridine amines,
- 20 amido ether substituted imidazopyridine amines, sulfonamido ether substituted imidazopyridine amines, urea substituted imidazopyridine ethers, and thioether substituted imidazopyridine amines; 1,2-bridged imidazoquinoline amines; 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines; imidazonaphthyridine amines; tetrahydroimidazonaphthyridine amines; oxazoloquinoline amines;
- 25 thiazoloquinoline amines; oxazolopyridine amines; thiazolopyridine amines; oxazonaphthyridine amines; thiazolonaphthyridine amines; and 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine amines.

These immune response modifier compounds are disclosed in, e.g., U.S. Patent Nos. 4,689,338; 4,929,624; 5,266,575; 5,268,376; 5,346,905; 5,352,784; 5,389,640; 5,446,153; 5,482,936; 5,756,747; 6,110,929; 6,194,425; 6,331,539; 6,376,669; 6,451,810; 6,525,064; 6,541,485; 6,545,016; 6,545,017; 6,573,273; 6,656,938; 6,660,735; 6,660,747; 6,664,260; 6,664,264; 6,664,265; 6,667,312; 6,670,372; 6,677,347; 6,677,348; 6,677,349; 6,683,088; 6,756,382; U.S. Patent

Publication Nos. 2004/0091491; 2004/0132766; 2004/0147543; and 2004/0176367; and International Patent Application No. PCT/US04/28021 filed on August 27, 2004.

For certain of these embodiments, the IRM compound is an
5 Imidazonaphthyridine amine. For certain of these embodiments, the IRM compound is 2-methyl-1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naphthyridin-4-amine. For certain of these embodiments, the IRM compound is an imidazoquinoline amine. For certain of these embodiments, the IRM compound is 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine (Imiquimod). For some embodiments, the IRM
10 may have low solubility in water, for example less than about 1 µg/mL (e.g., 0.79 µg/mL in the case of Imiquimod), making them difficult to solubilize in aqueous formulations, and potentially using relatively large amounts of oleic acid in the formulation.

The amount of IRM compound that will be therapeutically effective in a
15 specific situation will depend on such things as the activity of the particular compound, the dosing regimen, the application site, the particular formulation and the condition being treated. As such, it is generally not practical to identify specific administration amounts herein; however, those skilled in the art will be able to determine appropriate therapeutically effective amounts based on the guidance
20 provided herein, information available in the art pertaining to IRM compounds, and routine testing. The term "a therapeutically effective amount" means an amount of the IRM compound sufficient to induce a therapeutic or prophylactic effect, such as cytokine induction, inhibition of TH2 immune response, antiviral or antitumor activity, reduction or elimination of postsurgical scarring, reduction or resolution of
25 actinic keratosis or pre-actinic keratosis lesions, reduction in the recurrence of actinic keratosis, treatment of basal cell carcinoma, genital warts, peri-anal warts, molluscum contagiosum, or protection against uv-induced epidermal neoplasia.

In general, the amount of IRM compound present in a topical formulation of the invention will be an amount effective to treat a targeted condition, to prevent
30 recurrence of the condition, or to promote immunity against the condition. In certain embodiments, the amount or concentration of IRM compound is at least 3% by weight, such as, for example, at least 5%, and at least 10%, by weight based on the total weight of the formulation. In other embodiments, the amount of IRM compound is at most 10% by weight, such as, for example, at most 5%, at most 3%,

23

by weight based on the total weight of the formulation. In certain embodiments, the amount or concentration of IRM compound is at least 0.02% by weight, such as, for example, at least 0.03%, at least 0.10%, and at least 0.30% by weight based on the total weight of the formulation.

5 Fatty Acids

The topical formulations of the invention include fatty acids. In particular, the topical formulations of the invention contain an oleic acid component. As used herein, the term "fatty acid" means a carboxylic acid, either saturated or unsaturated having 6 to 28 carbon atoms, such as, for example, from 10 to 22 carbon atoms.

10 The fatty acids, including the oleic acid component, may be present in the formulation in an amount sufficient to solubilize the IRM compound. In certain embodiments, the amount of oleic acid component is at least 0.05% by weight, at least 1.0% by weight, at least 3.0% by weight, at least 5.0%, at least 10%, at least 15%, or at least 25%, based on the total weight of the formulation. In certain

15 embodiments, the amount of oleic acid component is at most 40% by weight, at most 30% by weight, at most 15% by weight, or at most 10%, based on the total weight of the formulation.

Compendial grade oleic acid typically contains from 65 to 88 percent (Z)-octadec-9-enoic acid (oleic acid) together with varying amounts of saturated and other unsaturated fatty acids. The composition of fatty acids is determined by gas chromatography using the method described in European Pharmacopoeia monograph

20 01/2005:0799.

For certain embodiments, the oleic acid component contains at least 50%, at least 60%, at least 70% or at least 80% oleic acid. For certain embodiments, the

25 oleic acid component contains at least 80% oleic acid.

For certain embodiments, the oleic acid component is substantially free of polar impurities, such as peroxides. For certain embodiments, the oleic acid component contains less than 10%, less than 5%, less than 1%, or less than 0.1% by weight of polar impurities. For certain embodiments, the oleic acid component has a

30 peroxide value less than 10. For certain embodiments, the oleic acid component has a peroxide value less than 5.

For certain embodiments, the oleic acid component comprises SUPER REFINED Oleic Acid NF, available from Croda Inc., Edison, New Jersey, USA.

24

For certain embodiments, the topical formulations of the invention can include fatty acids in addition to those included in the oleic acid component. For example, certain embodiments can include isostearic acid. In some embodiments, the total amount of fatty acids, including those in the oleic acid component, is at least 0.05% by weight, at least 1.0% by weight, at least 3.0% by weight, at least 5.0%, at least 10%, at least 15%, or at least 25%, based on the total weight of the formulation. In certain embodiments, the total amount of fatty acids, including those in the oleic acid component, is at most 40% by weight, at most 30% by weight, at most 15% by weight, or at most 10%, based on the total weight of the formulation.

10

Antioxidants

For certain embodiments, the topical formulations of the invention can include an antioxidant.

Suitable antioxidants are those that are pharmaceutically acceptable and described in the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Ninth Edition, Volume 4, 2002, and in the USP NF 2004: The United States Pharmacopeia, 27th Revision and The National Formulary, 22nd Edition.

Examples of suitable antioxidants include ascorbic acid (D and/or L enantiomers), ascorbyl palmitate (D and/or L enantiomers), butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), cysteine (D and/or L enantiomers), propyl gallate, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium thiosulfate, and tocopherol.

For certain embodiments, the antioxidant is selected from the group comprising aromatic hydroxy groups capable of hydrogen atom donation. Examples of such antioxidants include BHA, BHT, propyl gallate, and tocopherol.

For certain embodiments, the antioxidant is selected from the group consisting of BHA, BHT, and combinations thereof. For certain embodiments, the antioxidant is BHA.

Preservative System

The formulation often will include a preservative system. The preservative system includes one or more compounds that inhibit microbial growth (e.g., fungal and bacterial growth) within the formulation (for example, during manufacturing and use). The preservative system will generally include at least one preservative compound, such as, for example, methylparaben, ethylparaben, propylparaben,

24 25

butylparaben, benzyl alcohol, phenoxyethanol, and sorbic acid or derivatives of sorbic acid such as esters and salts. Various combinations of these compounds can be included in the preservative system. In some embodiments of the invention, the preservative system includes methylparaben, propylparaben and benzyl alcohol.

- 5 : In some embodiments of the invention, the preservative compound is present in an amount of at least 0.01% by weight, such as for example, at least 0.02%, at least 0.03%, at least 0.04%, and at least 0.05%, by weight based on the total weight of the formulation. In other embodiments of the invention the preservative compound is present in an amount of at most 3 %, such as for example, at most 2.5%, at most 2.0%, at most 1.0%, at most 0.5%, at most 0.4%, at most 0.3%, and at most 0.2%, by weight based on the total weight of the formulation.

Emollients

- The topical formulations of the invention may also include at least one emollient. Examples of useful emollients include but are not limited to long chain alcohols, for example, cetyl alcohol, stearyl alcohol, cetearyl alcohol; fatty acid esters, for example, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, diisopropyl dimer dilinoleate; medium-chain (e.g., 8 to 14 carbon atoms) triglycerides, for example, caprylic/capric triglyceride; teryl esters; hydrocarbons of 8 or more carbon atoms, for example, light mineral oil, white petrolatum; and waxes, for example, beeswax.
- 20 Various combinations of such emollients can be used if desired.

- In certain embodiments, the amount of the emollient is at least 1.0% by weight, at least 3.0% by weight, at least 5.0% by weight, or at least 10% by weight, based on the total weight of the formulation. In certain embodiments, the amount of emollient is at most 30% by weight, at most 15% by weight, or at most 10% by weight, based on the total weight of the formulation.

25 Formulations intended for dermal or topical use typically have amounts of an oil phase and an emollient sufficient to provide desirable qualities such as spreadability and feel.

Viscosity Enhancing Agent

- 30 The formulations of the present invention can also comprise a viscosity-enhancing agent. Examples of suitable viscosity enhancing agents include long chain alcohols, for example, cetyl alcohol, stearyl alcohol, cetearyl alcohol; cellulose ethers such as hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, and carboxymethylcellulose; polysaccharide gums such as

26

Handwritten signature

xanthan gum; and homopolymers and copolymers of acrylic acid crosslinked with allyl sucrose or allyl pentaerythritol such as those polymers designated as carbomers in the United States Pharmacopoeia. Suitable carbomers include, for example, those available as CARBOPOL 934P, CARBOPOL 971P, CARBOPOL 940,

5 CARBOPOL 974P, CARBOPOL 980, and PEMULEN TR-1 (USP/NF Monograph; Carbomer 1342), all available from Noveon, Cleveland, Ohio.

In certain embodiments, the amount of the viscosity enhancing agent, when used, is at least 0.1% by weight, at least 0.2% by weight, at least 0.5% by weight, at least 0.6% by weight, at least 0.7% by weight, at least 0.9% by weight, or at least 1.0% by weight, based on the total weight of the formulation. In certain

10 embodiments, the amount of the viscosity-enhancing agent, when used, is at most 10% by weight, at most 5.0% by weight, at most 3.0% by weight, at most 2.0% by weight, or at most 1.5% by weight, based on the total weight of the formulation.

Emulsifier

15 The formulations of the invention can additionally comprise an emulsifier. Suitable emulsifiers include non-ionic surfactants such as, for example, polysorbate 60, sorbitan monostearate, polyglyceryl-4 oleate, polyoxyethylene(4) lauryl ether, etc. In certain embodiments, the emulsifier is chosen from poloxamers (e.g., PLURONIC F68, also known as POLOXAMER 188, a poly(ethylene glycol)-block-

20 poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol), available from BASF, Ludwigshafen, Germany) and sorbitan trioleate (e.g., SPAN 85 available from Uniqema, New Castle, DE).

If included, the emulsifier is generally present in an amount of 0.1% to 10% by weight of total formulation weight, for example, from 0.5% to 5.0% by weight, and from 0.75% to 4.0% by weight. In certain embodiments, the amount of the

25 emulsifier, if used, is present in an amount of at least 0.1% by weight, at least 0.5% by weight, at least 0.75% by weight, at least 1.0% by weight, at least 2.5% by weight, at least 3.5% by weight, at least 4.0% by weight, or at least 5.0% by weight, based on the total weight of the formulation. In certain embodiments, the amount of

30 the emulsifier, if used, is present in an amount of at most 10% by weight, at most 5.0% by weight, or at most 3.5% by weight, based on the total weight of the formulation.

Some formulations of the invention are oil-in-water emulsions. The water used in these formulations is typically purified water

condition comprising applying to skin one of the foregoing formulations. As used herein, a "dermal and/or mucosal associated condition" means an inflammatory, infectious, neoplastic, or other condition that involves a dermal and/or mucosal surface or that is in sufficient proximity to a dermal and/or mucosal surface to be affected by a therapeutic agent topically applied to the surface. Examples of a dermal and/or mucosal associated condition include warts, atopic dermatitis, postsurgical scars, lesions caused by a herpes virus, and epidermal neoplasias, such as for example actinic keratosis, pre-actinic keratosis lesions, malignant melanomas, basal cell carcinoma, and squamous cell carcinoma.

In one embodiment, the formulations can be applied to the surface of skin for treatment of actinic keratosis (AK). Actinic keratosis are premalignant lesions considered biologically to be either carcinoma in-situ or squamous intraepidermal neoplasia. AK is the most frequent epidermal tumor and is induced by ultraviolet (UV) radiation, typically from sunlight. Because of its precancerous nature, AK may be considered the most important manifestation of sun-induced skin damage.

In some embodiments, the above-described formulations are particularly advantageous for dermal and/or mucosal application for a period of time sufficient to obtain a desired therapeutic effect without undesired systemic absorption of the IRM compound.

EXAMPLES

The following Examples are provided to further describe various formulations and methods according to the invention. The examples, however, are not intended to limit the formulations and methods within the spirit and scope of the invention.

Test Method

A reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC) method was used to determine the amount of impurities in cream formulations containing oleic acid.

HPLC parameters: Analytical column: ZORBAX RX C8, 5 micron particle, 15.0 x 0.46 cm, (available from Agilent Technologies, Wilmington, Delaware, USA); Detector: UV at 308 nm; Mobile phase: gradient mixture of aqueous

ammonium phosphate buffer (prepared by combining 5.1 mL of *ortho*-phosphoric acid with 985 mL of water and then adjusting to pH 2.5 with concentrated ammonium hydroxide) and acetonitrile; Gradient: start run at 10% acetonitrile, zero initial hold time, then linear gradient to 70% acetonitrile over 15 minutes, zero final hold time; Flow rate: 2.0 mL/minute; Injection volume: 200 μ L; Run time: 15 minutes.

Sample solution: A portion (about 300 mg) of the cream formulation was accurately weighed into a volumetric flask (100 mL). Diluent (50 to 60 mL, prepared by combining 250 parts of acetonitrile, 740 parts of water and 10 parts of hydrochloric acid, all parts by volume) was added to the flask. The flask was vortexed until the cream was completely dispersed and then sonicated for a minimum of 5 minutes. The solution was allowed to cool to ambient temperature and then diluted to volume with diluent and mixed. A portion of the solution was filtered using a syringe equipped with a 0.45 micron polypropylene or polytetrafluoroethylene filter to provide the sample solution.

Preparation of Cream Formulations

The cream formulations in Table 1 below were prepared using the following method.

Water phase preparation: A paraben premix was prepared by combining methyl hydroxybenzoate (methylparaben), propyl hydroxybenzoate (propylparaben), and water; heating the mixture with stirring until the parabens were dissolved; and then allowing the resulting solution to cool to ambient temperature. Glycerin was added to the premix and the mixture was heated to $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Xanthan gum was slowly added with mixing. Mixing with heating was continued until the xanthan gum was dispersed.

Oil phase preparation: An imiquimod/oleic acid premix was prepared by combining imiquimod and the oleic acid and then stirring at ambient temperature overnight. Petrolatum, cetyl alcohol, stearyl alcohol, polysorbate 60, sorbitan monostearate, and butylated hydroxyanisole (BHA), if included, were added to the premix. The oil phase was then heated with stirring to $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Benzyl alcohol was added to the oil phase just prior to phase combination.

Phase combination: Both phases were removed from their heat source. The aqueous phase was added to the oil phase and the emulsion was homogenized at

high speed for at least 5 minutes. The cream was placed in an ice/water bath while homogenizing and homogenization was continued until the temperature of the cream was 35°C. The homogenizer speed was reduced and homogenization was continued until the temperature of the cream was 25°C.

5

Table 1 summarizes creams A-D in percentage weight-by-weight basis. The formulations were packaged in glass containers.

Table 1				
Ingredient	A	B	C	D
¹ Imiquimod	5	5	5	5
² Oleic acid, NF	28	28	-	-
³ SUPER REFINED oleic acid, NF	-	-	28	28
Cetyl alcohol	2.2	2.2	2.2	2.2
Stearyl alcohol	3.1	3.1	3.1	3.1
Petrolatum	3	3	3	3
Polysorbate 60	3.4	3.4	3.4	3.4
Sorbitan monostearate	0.6	0.6	0.6	0.6
Benzyl alcohol	2	2	2	2
BHA	-	1	-	1
Glycerin	2	2	2	2
Methylparaben	0.2	0.2	0.2	0.2
Propylparaben	0.02	0.02	0.02	0.02
Xanthan gum	0.5	0.5	0.5	0.5
Water	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100

- 10 ¹1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amine
²J.T. Baker, a division of Mallinckrodt Baker, Inc, Phillipsburg, NJ, USA
³Croda, Inc, Edison, NJ, USA

One set of containers was stored at ambient conditions; the samples used to determine initial values came from these containers. The remaining containers were stored in a constant temperature and humidity chamber at 40°C at 75% relative humidity. At selected time points, containers were removed from the chamber and then stored at ambient conditions until analyzed. Samples were analyzed using the test method described above for impurities. At the 2, 4, and 6 month time points samples were taken from both the top and the bottom of the containers. The results are shown in Table 2 below where each value is the result of a single determination. Values are not normalized for weight loss that may have occurred during storage.

Table 2				
Timepoint	Impurities (% wt/wt)			
	A	B	C	D
¹ Initial - top	0.09	0.08	0.02	0.03
² 2 months - top	0.25	0.32	0.07	0.09
² 2 months - bottom	0.33	0.30	0.04	0.15
³ 4 months - top	0.42	0.76	0.18	0.15
³ 4 months - bottom	0.46	0.56	0.04	0.29
⁴ 6 months - top	0.81	0.30	0.07	0.14
⁴ 6 months - bottom	0.49	0.29	0.04	0.07

¹ Creams A, B, C, and D were analyzed 16 days, 15 days, 14 days, and 15 days respectively after they were prepared.

² All samples were analyzed 10 days after the containers were removed from the constant temperature and humidity chamber.

³ All samples were analyzed 12 days after the containers were removed from the constant temperature and humidity chamber.

⁴ All samples were analyzed 7 days after the containers were removed from the constant temperature and humidity chamber.

The complete disclosures of the patents, patent documents and publications cited herein are incorporated by reference in their entirety as if each were individually incorporated. In case of conflict, the present specification, including definitions, shall control. Various modifications and alterations to this invention will become apparent to those skilled in the art without departing from the scope and spirit of this invention. Illustrative embodiments and examples are provided as examples only and are not intended to limit the scope of the present invention. The scope of the invention is limited only by the claims set forth as follows.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical formulation comprising:

a therapeutically effective amount of an immune response modifier (IRM) compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2- bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine amines, and combinations thereof; and

a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the formulation is substantially free of polar impurities introduced by the oleic acid component.

2. A pharmaceutical formulation comprising:

a therapeutically effective amount of an IRM compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2- bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines, tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazonaphthyridine amines, thiazolonaphthyridine amines, 1*H*-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or tetrahydronaphthyridine amines, and combinations thereof; and

a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the oleic acid component has a peroxide value no greater than 5.

3. A pharmaceutical formulation comprising:

a therapeutically effective amount of an IRM compound selected from the group consisting of imidazoquinoline amines, tetrahydroimidazoquinoline amines, imidazopyridine amines, 6,7-fused cycloalkylimidazopyridine amines, 1,2- bridged imidazoquinoline amines, imidazonaphthyridine amines,

- 37 33
- tetrahydroimidazonaphthyridine amines, oxazoloquinoline amines, thiazoloquinoline amines, oxazolopyridine amines, thiazolopyridine amines, oxazolnaphthyridine amines, thiazolnaphthyridine amines, 1H-imidazo dimers fused to pyridine amines, quinoline amines, tetrahydroquinoline amines, naphthyridine amines, or
- 5 tetrahydronaphthyridine amines, and combinations thereof; and
a pharmaceutically acceptable vehicle including an oleic acid component, wherein the oleic acid component is at least 80% oleic acid.
4. A formulation as in claim 1 wherein the IRM compound is selected from the
- 10 group consisting of amide substituted imidazoquinoline amines, sulfonamide substituted imidazoquinoline amines, urea substituted imidazoquinoline amines, aryl ether substituted imidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted imidazoquinoline amines, amido ether substituted imidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted imidazoquinoline amines, urea substituted
- 15 imidazoquinoline ethers, thioether substituted imidazoquinoline amines, 6-, 7-, 8-, or 9-aryl, heteroaryl, aryloxy or arylalkyleneoxy substituted imidazoquinoline amines, imidazoquinoline diamines, amide substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamide substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, aryl ether substituted
- 20 tetrahydroimidazoquinoline amines, heterocyclic ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, amido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, sulfonamido ether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines, urea substituted tetrahydroimidazoquinoline ethers, thioether substituted tetrahydroimidazoquinoline amines,
- 25 tetrahydroimidazoquinoline diamines, amide substituted imidazopyridine amines, sulfonamide substituted imidazopyridine amines, urea substituted imidazopyridine amines, aryl ether substituted imidazopyridine amines, heterocyclic ether substituted imidazopyridine amines, amido ether substituted imidazopyridine amines, sulfonamido ether substituted imidazopyridine amines, urea substituted
- 30 imidazopyridine ethers, thioether substituted imidazopyridine amines, and combinations thereof.
5. A formulation as in claim 1 wherein the IRM compound is an imidazonaphthyridine amine.

6. A formulation as in claim 1 wherein the IRM compound is 2-methyl-1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naphthyridin-4-amine.
- 5 7. A formulation as in claim 1 wherein the IRM compound is 1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amine.
8. A formulation as in claim 1 wherein the IRM compound is present in an amount of at least 5% by weight, based on the total weight of the formulation.
- 10 9. The formulation of claim 7, wherein the 1-(2-methylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amine is present in an amount of 5% by weight of the formulation.
11. A formulation as in claim 1 wherein the oleic acid component is present in an amount of at least 15% by weight based on the total weight of the formulation.
- 15 12. A formulation as in claim 1 wherein the oleic acid component is present in an amount of at least 20% by weight based on the total weight of the formulation.
13. A formulation as in claim 1 wherein the oleic acid component is present in an amount of at least 25% by weight based on the total weight of the formulation.
- 20 14. A formulation as in claim 1 wherein the oleic acid component has been purified by chromatography prior to use in the formulation.
- 25 15. A formulation as in claim 1 wherein the oleic acid component is plant-derived.
16. A formulation as in claim 1 wherein the formulation includes at least one fatty acid other than oleic acid or isostearic acid.
- 30 17. A formulation as in claim 1 wherein the formulation includes less than 3% isostearic acid by weight based on the total weight of the formulation.

- 35
17. A formulation as in claim 1 wherein the formulation further comprises an antioxidant.
18. A formulation as in claim 1 further comprising an antioxidant, wherein the antioxidant is butylated hydroxyl toluene or butylated hydroxyanisole.
19. A formulation of claim 1 further comprising water.
20. A formulation of claim 1 further comprising a preservative system.
21. A formulation of claim 1 further comprising an emulsifier.
22. A method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising at least 5% by weight 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine; and at least 15% by weight oleic acid by using an oleic acid component that is substantially free of polar impurities.
23. A method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising at least 5% by weight 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine; and at least 15% by weight oleic acid by using an oleic acid component with a peroxide value no greater than 5.
24. A method of stabilizing a pharmaceutical formulation comprising at least 5% by weight 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine; and at least 15% by weight oleic acid by using an oleic acid component that is at least 80% oleic acid.
25. A method of treating actinic keratosis, the method comprising applying a formulation of claim 1, to the skin of a subject.
26. A method of treating basal cell carcinoma, the method comprising applying a formulation of claim 1, to the skin of a subject.
27. A method of treating genital warts, the method comprising applying a formulation of claim 1, to the skin or mucosal surface of a subject.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 06/49517

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/44; C07D 215/38; C07D 471/00 (2007.01)

USPC - 514/293, 546/159, 546/82

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC - 514/293, 546/159, 546/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); PubMed; Google Scholar

Search Terms Used: Immune response modifier, oleic acid, polar impurities, peroxide value

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/0199538 A1 (SKWIERCZYNSKI et al.) 23 October 2003 (23.10.2003) entire document, especially claim 1, para [0240], [0279], [0466], [0495], [0499], [1047], [1048], [1050], [1054], [1056], [1058], [1059], [1065], [1072], [1075], [1102]	1-28
Y	US 2004/0089855 A1 (COMMEN et al.) 13 May 2004 (13.05.2004) entire document, especially para [0024], [0036], [0037], para [0039], [0055]	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2007 (17.05.2007)

Date of mailing of the international search report

18 JUL 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer

Lee W. Young

PCT Helpdesk 571-272-4300

PCT 595 571-272-7774

28 38

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

10 de julio de 2008 (10.07.2008)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2008/082381 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/44 (2006.01) **C07D 471/00** (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)

(74) Agente: GITTEN, Howard, M. etcétera; Edward Angell Palmer & Dodge LLP, P.O. Box 55874, Boston, MA 02205 (EU).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2006/049517

(22) Fecha de Presentación Internacional:

29 de diciembre de 2006 (29.12.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de EU): **GRACEWAY PHARMACEUTICALS, LLC.** [EU/EU]; Suite 500, 340 Edgemont Avenue, Bristol, TN 37620 (EU).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): **STATHAM, Alexis, S.** [EU/EU]; P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427 (EU). **NELSON, Robert, J.** [EU/EU]; P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427 (EU).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

(54) Título: FORMULACIONES DEL MODIFICADOR DE INMUNORESPUESTA QUE CONTIENEN ÁCIDO OLEICO Y MÉTODOS

(57) Extracto: Se proporcionan formulaciones farmacéuticas y métodos que incluyen un componente modificador de la inmunorrespuesta (IRM) y un componente de ácido oleico donde la estabilidad es mejorada mediante la utilización de ácido oleico bajo en impurezas polares tales como los peróxidos.

15: 100701
67064VB
(54610)
39
Patente

Expediente 60259US004

FORMULACIONES DEL MODIFICADOR DE INMUNORESPUESTA QUE CONTIENEN ÁCIDO OLEICO Y MÉTODOS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional US 60/636916, presentada el 17 de diciembre de 2004, y 11/303659 presentada el 16 de diciembre de 2005, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para la entrega tópica o transdérmica de drogas inmuno modificadoras.

ANTECEDENTE

En los años recientes, se han realizado grandes esfuerzos, con éxito significativo, para descubrir nuevos compuestos de drogas que actúen mediante la estimulación de ciertos aspectos clave del sistema inmune, así como mediante la supresión de otros determinados aspectos. Estos compuestos, a los cuales se hace referencia aquí como modificadores de la inmunorepuesta (IRMs), parecen actuar a través de mecanismos del sistema inmune conocidos como receptores semejantes a toll para inducir la biosíntesis de la citocina seleccionada. Ellos pueden ser útiles para el tratamiento de una gran diversidad de enfermedades y condiciones. Por ejemplo, ciertos IRMs pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades virales (por ejemplo, virus de papiloma humano, hepatitis, herpes), neoplasias (por ejemplo, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, melanoma), y las enfermedades TH2-mediado (por ejemplo, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica), y son útiles también como adyuvantes de vacunas.

Muchos de los compuestos de IRM son derivados de amina imidazoquinolina de molécula orgánica pequeña (ver, por ejemplo, Pat. US No. 4,689,338) pero también se conocen un número de otras clases de compuestos (ver, por ejemplo, Pat. US Nos. 5,446,153, 6,194,425 y 6,110,929) y más están aun siendo descubiertos.

Uno de estos compuestos IMR, conocido como imiquimod, se ha comercializado en una formulación tópica, ALDARA, para el tratamiento de queratosis actínica, carcinoma basocelular o verrugas anogenitales asociada con el virus de papiloma humano.

Las Patentes US Nos. 5,238,944; 5,939,090; y 6,425,776; Patente Europea 0 394026; y Publicación de Patente US 2003/0199538 divulgan formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos IRM.

Aun cuando algunos de los efectos benéficos de los IRMs se conocen, la capacidad para proporcionar beneficios terapéuticos por vía de la aplicación tópica de un compuesto IRM para el tratamiento de una condición particular en un sitio particular puede ser obstaculizada por una diversidad de factores. Estos factores incluyen: irritación de la piel a la cual se aplica la formulación; la formulación se lava y se va; insolubilidad del compuesto IRM en la formulación; degradación química del compuesto de IRM y/u otros ingredientes, inestabilidad física de la formulación (por ejemplo, separación de componentes, espesamiento, precipitación/aglomeración del ingrediente activo, y similares); impregnación pobre; y entrega sistémica indeseada de las formulaciones IRM tópicas si no están destinadas a ser transdérmicas.

Por consiguiente, hay una necesidad permanente de formulaciones IRM nuevas y/o mejoradas.

SUMARIO

Ahora se ha encontrado que, mientras que el ácido oleico puede ser utilizado para solubilizar IRMs, incluso IRMs difíciles de formular, altamente insolubles, las

~~SH~~ 41

formulaciones que abarcan un compuesto IRM en combinación con ácido oleico pueden sufrir de estabilidad deteriorada. De manera sorpresiva, la adición de mayores cantidades de antioxidantes a la formulación no soluciona el problema. Sin embargo, se ha encontrado que utilizando un componente de ácido oleico que tenga cantidades reducidas de impurezas polares, por ejemplo los peróxidos, aldehídos, alcoholes, y cetonas en una formulación que contiene un IRM puede reducir la formación de impurezas y de tal modo proporcionar la estabilidad mejorada de la formulación. La inestabilidad es un asunto importante para las formulaciones farmacéuticas y puede reducir la vida útil de un producto o comprometer la posibilidad de aprobación legal.

Se ha descubierto que la estabilidad de una formulación que contiene un compuesto IRM y ácido oleico puede ser mejorada utilizando un componente de ácido oleico que esté libre de o contenga cantidades bajas de impurezas polares, como por ejemplo peróxidos, aldehídos, alcoholes, y cetonas. Aunque no se propone limitarse a una teoría o mecanismo particular, se presume que las cantidades más altas de impurezas polares presentes en el componente de ácido oleico pueden reaccionar con el compuesto IRM, de tal modo desestabilizando la formulación y aumentando el índice de la formación de impurezas derivadas del compuesto IRM.

En un aspecto, la actual invención proporciona una formulación farmacéutica que abarca una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modificador de la inmunorespuesta (IRM) y un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde la formulación está substancialmente libre de las impurezas polares introducidas por el componente de ácido oleico.

En otro aspecto, la actual invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM y un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico tiene un valor del peróxido no mayor que 5.

En otro aspecto, la actual invención proporciona una formulación farmacéutica que abarca: una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM y un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico es por lo menos 80% de ácido oleico.

La actual invención también proporciona métodos.

En un aspecto, la actual invención proporciona un método de estabilizar una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modificador de inmunorespuesta (IRM) y ácido oleico usando un componente de ácido oleico que está substancialmente libre de impurezas polares.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método de estabilizar una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM y ácido oleico usando un componente de ácido oleico con un valor del peróxido no mayor que 5.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método de estabilizar una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM y ácido oleico usando un componente de ácido oleico que sea por lo menos 80% de ácido oleico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar la enfermedad, inclusive pero no limitado a, el grupo que abarca queratosis actínica, carcinoma basocelular, verrugas genitales, verrugas perianales, melanoma maligno, y molloscum contagiosum. En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para inducir la biosíntesis de la citocina. En otro aspecto, la actual invención proporciona métodos para inducir la biosíntesis del interferón.

Un número de inclusiones adicionales se pueden describir como sigue:

~~43~~ 43

1. Una formulación farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modificador de la inmunorespuesta (IRM) seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dimeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahidronaftiridina, y combinaciones de eso; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde la formulación está substancialmente libre de impurezas polares introducido por el componente de ácido oleico.

2. Una formulación farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dimeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahidronaftiridina, y combinaciones de eso; y

~~34~~

un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico tiene un valor del peróxido no mayor que 5.

3. Una formulación farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dímeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahydronaftiridina, y combinaciones de eso; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico es por lo menos 80% ácido oleico.

4. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el componente IRM se selecciona del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina amida substituidas, aminas de imidazoquinolina sulfamida substituidas, aminas de imidazoquinolina urea substituidas, aminas de imidazoquinolina éter aril substituidas, aminas de imidazoquinolina éter heterociclico substituidas, aminas de imidazoquinolina éter amido substituidas, aminas de imidazoquinolina éter sulfonamida substituidas, éteres de imidazoquinolina urea substituidos, aminas de imidazoquinolina tioéter substituidas, aminas de imidazoquinolina 6-, 7-, 8-, o 9-aril, heteroaril, ariloxi o arilalquenoxi substituidas, diaminas de imidazoquinolina

tetrahidroimidazoquinolina amida substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina sulfonamida substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina urea substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina éter aril substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina éter heterociclico substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina éter amida substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina éter sulfonamida substituidas, éteres de tetrahidroimidazoquinolina urea substituidos, aminos de tetrahidroimidazoquinolina tioéter substituidas, diaminas de tetrahidroimidazoquinolina, aminos de imidazopiridina amida substituidas, aminos de imidazopiridina sulfonamida substituidas, aminos de imidazopiridina urea substituidas, aminos de imidazopiridina éter aril substituidas, aminos de imidazopiridina éter heterociclico substituidas, aminos de imidazopiridina éter amida substituidas, aminos de imidazopiridina éter sulfonamida substituidas, éteres de imidazopiridina urea substituidos, aminos de imidazopiridina tioéter substituidas, y combinaciones de eso.

5. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones de la 1 a la 3 donde el componente IRM es una amina de imidazonaftiridina.

6. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones de la 1 a la 3 y 5 donde el componente IRM es 2-metil-1-(2-metilpropil)- 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

7. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones de la 1 a la 3 donde el componente IRM es 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

8. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el compuesto IRM está presente en una cantidad de por lo menos el 3% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación.

9. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el compuesto IRM está presente en una cantidad de por lo menos el 5% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación.
10. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de por lo menos 15% por peso de acuerdo con el peso total de la formulación.
11. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de por lo menos 20% por peso de acuerdo con el peso total de la formulación.
12. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de por lo menos 25% por peso de acuerdo con el peso total de la formulación.
13. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el componente de ácido oleico ha sido purificado por cromatografía antes de su uso en la formulación.
14. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde el componente de ácido oleico se deriva de planta.
15. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde la formulación incluye por lo menos un ácido graso distinto al ácido oleico o al ácido isostearico.
16. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde la formulación incluye menos del 3% de ácido isostearico por peso de acuerdo al peso total de la formulación.

~~47~~

47

17. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores en donde la formulación comprende además un antioxidante.

18. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores que comprende además un antioxidante, en donde el antioxidante es hidroxil tolueno butilado o hidroxianisolo butilado.

19. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores que comprende además agua.

20. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores que comprende además un sistema preservativo.

21. Una formulación como en cualquiera de las inclusiones anteriores que comprende además un emulsor.

22. Un método para estabilizar una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modificador de la inmunorespuesta (IRM) seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dimeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahydronaftiridina, y combinaciones de eso; y ácido oleico usando un componente de ácido oleico que está substancialmente libre de impurezas polares.

48

48

23. Un método para estabilizar una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dímeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahydronaftiridina, y combinaciones de eso; y ácido oleico usando un componente de ácido oleico con un valor del peróxido no mayor que 5.

24. Un método para estabilizar una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dímeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahydronaftiridina, y combinaciones de eso; y ácido oleico usando un componente de ácido oleico que es por lo menos 80% ácido oleico.

25. El método como en cualquiera de las inclusiones de la 22 a la 24 en donde el compuesto IRM se selecciona del grupo que consiste en: aminas de imidazoquinolina amida substituidas, aminas de imidazoquinolina sulfamida substituidas, aminas de imidazoquinolina urea substituidas, aminas de imidazoquinolina éter aril substituidas, aminas de imidazoquinolina éter heterocíclico substituidas, aminas de imidazoquinolina éter amido substituidas, aminas de imidazoquinolina éter sulfonamida substituidas, éteres de imidazoquinolina urea substituidos, aminas de imidazoquinolina tioéter

sustituidas, aminas de imidazoquinolina 6-, 7-, 8-, o 9-aril, heteroaril, ariloxi o arilalquileneoxi sustituidas, diaminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina amida sustituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina sulfonamida sustituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina urea sustituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter aril sustituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter heterociclico sustituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter amida sustituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter sulfonamida sustituidas, éteres de tetrahydroimidazoquinolina urea sustituidos, aminas de tetrahydroimidazoquinolina tioéter sustituidas, diaminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina amida sustituidas, aminas de imidazopiridina sulfonamida sustituidas, aminas de imidazopiridina urea sustituidas, aminas de imidazopiridina éter aril sustituidas, aminas de imidazopiridina éter heterociclico sustituidas, aminas de imidazopiridina éter amida sustituidas, aminas de imidazopiridina éter sulfonamida sustituidas, éteres de imidazopiridina urea sustituidos, aminas de imidazopiridina tioéter sustituidas, y combinaciones de eso.

26 El método como en cualquiera de las inclusiones de la 22 a la 24 en donde el compuesto IRM es una amina de imidazonaftiridina.

27. El método como en cualquiera de las inclusiones de la 22 a la 24 y 26 en donde el compuesto IRM es 2-metil-1-(2-metilpropil)- 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

28. El método como en cualquiera de las inclusiones de la 22 a la 24 en donde el compuesto IRM es 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

78

50

29. Un método de tratamiento de la queratosis actínica, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones de la 1 a la 21 a la piel de un sujeto.

30. Un método de tratamiento del carcinoma basocelular, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones de la 1 a la 21 a la piel de un sujeto.

31. Un método de tratamiento de las verrugas genitales, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones de la 1 a la 21 a la piel o superficie mucosa de un sujeto.

32. Un método de tratamiento de las verrugas perianales, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones de la 1 a la 21 a la piel o superficie mucosa de un sujeto.

33. Un método de tratamiento del molloscum contagiosum, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones de la 1 a la 21 a la piel de un sujeto.

34. Un método para inducir la biosíntesis de la citocina, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones de la 1 a la 21 a la piel o superficie mucosa de un sujeto.

35. Un método para inducir la biosíntesis de interferón, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones de la 1 a la 21 a la piel o superficie mucosa de un sujeto.

51

36. Un método de tratamiento del melanoma maligno, el método comprende aplicar una formulación de alguna de las inclusiones anteriores de la 1 a la 21 a la piel de un sujeto.

El término "substancialmente liberado" se utiliza para indicar que la cantidad presente en la composición o formulación está por debajo del nivel que causa la degradación del agente farmacéutico activo, de manera tal que la formulación es inadecuada para el uso farmacéutico, después de su almacenamiento durante 4 meses a 40 °C a 75% de humedad relativa. El término puede también ser utilizado para describir una composición que contiene menos del 10%, menos del 5%, menos del 1%, o menos del 0,1% por peso de una sustancia dada.

El término "impurezas polares" incluye, pero no se limita a peróxidos, aldehídos, cetonas, alcoholes, iones de metal, y/o sustancias que causan la degradación del agente farmacéutico activo.

El término "componente de ácido oleico" se utiliza para describir una fuente de preformulación o composición de materia que contiene ácido oleico, y puede incluir otros ácidos grasos además de ácido oleico, incluyendo pero no limitado a: ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoléico, ácido margárico, ácido isostearico, ácido esteárico, ácido linoléico, ácido linolénico, y otros ácidos grasos, o combinaciones de eso.

El valor del peróxido es el número que expresa en miliequivalentes de oxígeno activo la cantidad de peróxido contenida en 1000 g de la sustancia según lo determinado por los métodos descritos en la 5ta edición de la Farmacopea Europea, Sección 2.5.5.

X
52

A menos que se indicare lo contrario, todos los números que expresan cantidades, cocientes y características numéricas de los ingredientes, condiciones de la reacción, y así sucesivamente utilizados en la especificación y reivindicaciones deben ser entendidos como siendo modificados en todos los casos por el término "cerca".

Todas las partes, porcentajes, cocientes, etc., aquí están por peso a menos que se indique otra cosa.

Según lo utilizado aquí, "un(a)" o "el(la)" se utilizan alternativamente con "por lo menos un(a)" para significar "uno(a) o más del elemento mencionado,

El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada una de las inclusiones divulgadas o cada implementación de la presente invención. La descripción que sigue ejemplifica más particularmente inclusiones ilustrativas. En varios lugares a lo largo de la solicitud, se proporciona guía a través de listas de ejemplos, los cuales pueden ser utilizados en varias combinaciones. En cada caso, la lista recitada sirve solamente como grupo representativo y no debe ser interpretada como una lista exclusiva.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modificador de la inmunorespuesta (IRM) seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dimeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahydronaftiridina, y ácido

53

oleico, donde el componente del ácido oleico contiene una cantidad baja de impurezas polares, especialmente peróxidos. Asombrosamente, la estabilidad de dichas formulaciones es substancialmente mayor que la de formulaciones similares que contienen un compuesto IRM y ácido oleico que contiene ácido oleico convencional con cantidades más altas de impurezas polares como por ejemplo peróxidos, incluso cuando el componente de ácido oleico es del grado compendial. Además, el problema de la inestabilidad de estas formulaciones no es eliminado por los antioxidantes adicionales.

Con la utilización de un componente de ácido oleico que contiene una cantidad muy baja de impurezas polares, la formación subsiguiente de impurezas en formulaciones de IRM se reduce perceptiblemente con respecto a otras formulaciones de IRM que comprenden grados compendiales de ácido oleico después de la medición inicial de ambas (por ejemplo, su medida al ser formuladas inicialmente) y bajo condiciones aceleradas (cuando son almacenadas durante por lo menos 4 meses a 40°C y 75% de humedad relativa), dando por resultado una vida útil aumentada de la formulación.

Para ciertas inclusiones, la formulación abarca un compuesto IRM y un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde la formulación está substancialmente libre de impurezas polares introducidas por el componente de ácido oleico. Para ciertas inclusiones, la formulación abarca un compuesto IRM y un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico tiene un valor del peróxido no mayor que 5. Para ciertas inclusiones, la formulación abarca un compuesto IRM y un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico es por lo menos 80% ácido oleico.

En ciertas inclusiones, las formulaciones aquí descritas pueden estar en la forma de una emulsión aceite-en-agua como por ejemplo una crema o loción. El componente de aceite de la formulación incluye un compuesto IRM y uno o más ácidos grasos.

incluyendo ácido oleico en una cantidad suficiente para solubilizar el compuesto IRM. Opcionalmente, una loción o crema de la invención puede contener emolientes, antioxidantes, emulsores, agentes que realzan la viscosidad, y/o preservativos. Tales componentes, así como todos los otros de las formulaciones aquí descritas, son preferiblemente Compuestos Modificadores de la Inmunorespuesta farmacéuticamente aceptables.

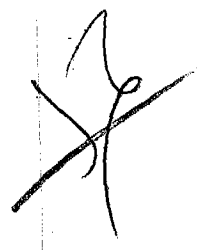
Las formulaciones de la invención incluyen un compuesto IRM. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, aminas de imidazoquinolina incluyendo, pero no limitado a, aminas de imidazoquinolina amida substituidas, aminas de imidazoquinolina sulfamida substituidas, aminas de imidazoquinolina urea substituidas, aminas de imidazoquinolina éter aril substituidas, aminas de imidazoquinolina éter heterocíclico substituidas, aminas de imidazoquinolina éter amido substituidas, aminas de imidazoquinolina éter sulfonamida substituidas, éteres de imidazoquinolina urea substituidos, aminas de imidazoquinolina tioéter substituidas, aminas de imidazoquinolina 6-, 7-, 8-, o 9-aril, heteroaril, ariloxi o arilalquilenoxí substituidas y diaminas de imidazoquinolina; aminas de tetrahydroimidazoquinolina incluyendo, entre otras, aminas de tetrahydroimidazoquinolina amida substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina sulfonamida substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina urea substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter aril substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter heterocíclico substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter amida substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter sulfonamida substituidas, éteres de tetrahydroimidazoquinolina urea substituidos, aminas de tetrahydroimidazoquinolina tioéter substituidas y diaminas de tetrahydroimidazoquinolina; aminas de imidazopiridina incluyendo, sin limitarse a, aminas de imidazopiridina amida substituidas, aminas de imidazopiridina sulfonamida substituidas, aminas de imidazopiridina urea substituidas, aminas de imidazopiridina éter aril substituidas, aminas de imidazopiridina éter heterocíclico substituidas, aminas de imidazopiridina éter amida substituidas, aminas de imidazopiridina éter sulfonamida substituidas.

X 55

éteres de imidazopiridina urea sustituidos y aminas de imidazopiridina tioéter sustituidas; aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente; aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas; aminas de imidazonaftiridina; aminas de tetrahidroimidazonaftiridina; aminas de oxazoloquinolina; aminas de tiazoloquinolina; aminas de oxazolopiridina; aminas de tiazolopiridina; aminas de oxazolonaftiridina; aminas de tiazolonaftiridina; y 1H-imidazo dímeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahidroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahidronaftiridina.

Estos compuestos del modificador de la inmunorespuesta se divulgan en, por ejemplo, las Patentes U.S. Nos. 4,689,338; 4,929,624; 5,266,575; 5,268,376; 5,346,905; 5,352,784; 5,389,640; 5,446,153; 5,482,936; 5,756,747; 6,110,929; 6,194,425; 6,331,539; 6,376,669; 6,451,810; 6,525,064; 6,541,485; 6,545,016; 6,545,017; 6,573,273; 6,656,938; 6,660,735; 6,660,747; 6,664,260; 6,664,264; 6,664,265; 6,667,312; 6,670,372; 6,677,347; 6,677,348; 6,677,349; 6,683,088; 6,756,382; Publicacion de Patente U.S. Nos. 2004/0091491; 2004/0132766; 2004/0147543; y 2004/0176367; y Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US04/28021 presentada el 27 de agosto de 2004.

Para algunas de estas inclusiones, el compuesto IRM es una amina de imidazonaftiridina. Para algunas de estas inclusiones, el compuesto IRM es 2-metil-1-(2-metilpropil)- 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina. Para algunas de estas inclusiones, el compuesto IRM es una amina de imidazoquinolina. Para algunas de estas inclusiones, el compuesto IRM es 1-(2-metilpropil)- 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod). Para algunas inclusiones, el IRM puede tener baja solubilidad en agua, por ejemplo menos que cerca de 1 ug/mL (ejemplo, 0,79 ug/mL en el caso del imiquimod), haciéndolas difíciles de solubilizar en formulaciones acuosas, y potencialmente usando cantidades relativamente grandes de ácido oleico en la formulación.

 56

La cantidad de compuesto IRM que será terapéuticamente eficaz en una situación específica dependerá de cosas tales como la actividad del compuesto particular, el régimen de dosificación, el sitio de aplicación, la formulación particular y la condición que se esté tratando. Como tal, generalmente no es práctico para identificar cantidades específicas de esta administración; sin embargo, los expertos en la técnica podrán determinar las cantidades terapéuticamente eficaces apropiadas en base a la guía aquí provista, información disponible en la técnica perteneciente a compuestos IRM, y prueba rutinaria. El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto IRM suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, como por ejemplo la inducción de la citocina, inhibición de la inmunorespuesta TH2, actividad antiviral o antitumor, reducción o eliminación de cicatriz postoperatoria, reducción o resolución de la queratosis actínica o lesiones de la queratosis pre-actínica, reducción en la recurrencia de la queratosis actínica, tratamiento del carcinoma basocelular, verrugas genitales, verrugas peri-anales, molloscúm contagiosum, o protección contra la neoplasia epidérmica inducida por uv.

En general, la cantidad de compuesto IRM presente en una formulación tópica de la invención será una cantidad eficaz para tratar una condición determinada, para prevenir la recurrencia de la condición, o para promover inmunidad contra la condición. En ciertas inclusiones, la cantidad o la concentración del compuesto IRM es por lo menos 3% por peso, como, por ejemplo, por lo menos 5%, y por lo menos 10%, por peso de acuerdo al peso total de la formulación. En otras inclusiones, la cantidad de compuesto IRM es como máximo 10% por peso, como, por ejemplo, como máximo 5%, como máximo 3%, por peso de acuerdo con el peso total de la formulación. En ciertas inclusiones, la cantidad de concentración del compuesto IRM es por lo menos 0,02% por peso, como, por ejemplo, por lo menos 0,03%, por lo menos 0,10%, y por lo menos 0,30% por peso de acuerdo con el peso total de la formulación.

Ácidos Grasos

Las formulaciones tópicas de la invención incluyen ácidos grasos. En particular, las formulaciones tópicas de la invención contienen un componente de ácido oleico.

X 57

Según aquí se utiliza, el término "ácido graso" significa un ácido carboxílico, saturado o no saturado con de 6 a 28 átomos de carbono, como, por ejemplo, de 10 a 22 átomos de carbono.

Los ácidos grasos, incluyendo el componente de ácido oleico, pueden estar presentes en la formulación en una cantidad suficiente para solubilizar el compuesto IRM. En ciertas inclusiones, la cantidad de componente de ácido oleico es por lo menos 0,05% por peso, por lo menos 1,0% por peso, por lo menos 3,0% por peso, por lo menos 5,0%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, o por lo menos 25%, de acuerdo con el peso total de la formulación. En ciertas inclusiones, la cantidad de componente de ácido oleico es como máximo 40% por peso, como máximo 30% por peso, como máximo 15% por peso, o como máximo 10%, de acuerdo con el peso total de la formulación.

El ácido oleico de grado compendial contiene típicamente de 65 a 88 por ciento (Z)-octadec-9-ácido enoico (ácido oleico) junto con cantidades que varían de ácidos grasos saturados y otros no saturados. La composición de ácidos grasos se determina mediante cromatografía de gases usando el método descrito en la monografía Farmacopea Europea 01/2005:0799.

Para ciertas inclusiones, el componente de ácido oleico contiene por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70% o por lo menos 80% de ácido oleico. Para ciertas inclusiones, el componente de ácido oleico contiene por lo menos 80% de ácido oleico.

Para ciertas inclusiones, el componente de ácido oleico está substancialmente libre de impurezas polares, como por ejemplo peróxidos. Para ciertas inclusiones, el componente de ácido oleico contiene menos de 10%, menos de 5%, menos de 1%, o menos de 0,1% por peso de impurezas polares. Para ciertas inclusiones, el componente de ácido oleico tiene un valor del peróxido menos que 10. Para ciertas inclusiones, el componente de ácido oleico tiene un valor del peróxido menos que 5.

58

Para ciertas inclusiones, el componente de ácido oleico comprende Ácido Oleico NF SUPER REFINADO, disponible de Croda Inc., Edison, New Jersey, USA.

Para ciertas inclusiones, las formulaciones tópicas de la invención pueden incluir ácidos grasos además de los incluidos en el componente de ácido oleico. Por ejemplo, ciertas inclusiones pueden incluir ácido isostearico. En algunas inclusiones, la cantidad total de ácidos grasos, incluyendo aquellos en el componente de ácido oleico, es de por lo menos 0,05% por peso, por lo menos 1,0% por peso, por lo menos 3,0% por peso, por lo menos 5,0%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, o por lo menos 25%, de acuerdo con el peso total de la formulación. En ciertas inclusiones, la cantidad total de ácidos grasos, incluyendo aquellos en el componente de ácido oleico, es como máximo 40% por peso, como máximo 30% por peso, como máximo 15% por peso, o por lo menos 10%, de acuerdo con el peso total de la formulación.

Antioxidantes

Para ciertas inclusiones, las formulaciones tópicas de la invención pueden incluir un antioxidante.

Los antioxidantes convenientes son los que son farmacéuticamente aceptables y descritos en el Diccionario y Manual Internacional de Ingredientes Cosméticos, Novena Edición, Volumen 4, 2002, y en USP NF 2004: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América, 27va Revisión y El Formulario Nacional, 22va Edición.

Ejemplos de antioxidantes apropiados incluyen ácido ascórbico (D y/o L enantiómeros), palmitato ascorbilo (D y/o L enantiómeros), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), cisteína (D y/o L enantiómeros), propil gallato, sulfoxilato formaldehído de sodio, tiosulfato de sodio, y tocoferol.

Para ciertas inclusiones, el antioxidante se selecciona del grupo que comprende grupos hidroxí aromáticos capaces de la donación del átomo de hidrógeno. Ejemplos de tales antioxidantes incluyen BHA, BHT, propil gallato, y tocoferol.

Para ciertas inclusiones, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en BHA, BHT, y combinaciones de eso. Para ciertas inclusiones, el antioxidante es BHA.

Sistema Preservativo

La formulación a menudo incluirá un sistema preservativo. El sistema preservativo incluye uno o más compuestos que inhiben el crecimiento microbiano (por ejemplo, crecimiento fungicida y bacteriano) dentro de la formulación (por ejemplo, durante la fabricación y uso). El sistema preservativo generalmente incluirá por lo menos un compuesto preservativo, como, por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, alcohol benzil, fenoxietanol, y ácido sórbico o derivados de ácido sórbico tales como ésteres y sales. Varias combinaciones de estos compuestos pueden ser incluidas en el sistema preservativo. En algunas inclusiones de la invención, el sistema preservativo incluye metilparabeno, propilparabeno y alcohol benzyl.

En algunas inclusiones de la invención, el compuesto preservativo está presente en una cantidad de por lo menos 0,01 % por peso, como por ejemplo, por lo menos 0,02%, por lo menos 0,03%, por lo menos 0,04%, y por lo menos 0,05%, por peso de acuerdo con el peso total de la formulación. En otras inclusiones de la invención, el compuesto preservativo está presente en una cantidad máxima de 3%, como por ejemplo, como máximo 2,5%, como máximo 2,0%, como máximo 1,0%, como máximo 0,5%, como máximo 0,4%, como máximo 0,3%, y como máximo 0,2%, por peso de acuerdo con el peso total de la formulación.

Emolientes

Las formulaciones tópicas de la invención pueden también incluir por lo menos un emoliente. Ejemplos de emolientes útiles incluyen, sin limitarse a, alcoholes de

60

cadena larga, por ejemplo, cetil alcohol, estearil alcohol, cetearil alcohol; ésteres de ácido graso, por ejemplo, isopropil mysristate, isopropil palmitato, dimero de diisopropil dilinoleato; cadena mediana (ejemplo, 8 a 14 átomos de carbono) triglicéridos, por ejemplo, triglicérido de caprílico/cáprico; cetil ésteres; hidrocarburos de 8 o más átomos de carbono, por ejemplo, aceite mineral ligero, petrolato blanco; y ceras, por ejemplo, cera de abejas. Varias combinaciones de tales emolientes pueden ser utilizadas si se desea.

En ciertas inclusiones, la cantidad de emoliente es por lo menos 1,0% por peso, por lo menos 3,0% por peso, por lo menos 5,0% por peso, o por lo menos 10% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación. En ciertas inclusiones, la cantidad de emoliente es como máximo el 30% por peso, como máximo 15% por peso, o como máximo 10% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación.

Las formulaciones previstas para el uso dérmico o tópico tienen típicamente cantidades de una fase de aceite y un emoliente suficiente para proporcionar calidades deseables como esparcibilidad y sensación?

Agente para Realzar la Viscosidad

Las formulaciones de la actual invención pueden también abarcar un agente para realzar la viscosidad. Ejemplos de agentes apropiados para realzar la viscosidad incluyen alcoholes de cadena larga, por ejemplo, cetil alcohol, estearil alcohol, cetearil alcohol; éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y carboximetilcelulosa; gomas de polisacárido tales como goma xantana; y homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulado con alil sucrosa o alil pentaeritriol tales como aquellos polímeros señalados como carbomeros en la Farmacopea de Estados Unidos. Carbomeros apropiados incluyen, por ejemplo, aquellos disponibles como CARBOPOL 934P, CARBOPOL 97IP, CARBOPOL 940, CARBOPOL 974P, CARBOPOL 980, y PEMULEN TR-1 (Monografía USP/NF: Carbomero 1342), todos disponibles de Noveon, Cleveland, Ohio.

61

En ciertas inclusiones, la cantidad del agente para realzar la viscosidad, cuando se utiliza, es por lo menos 0,1% por peso, por lo menos 0,2% por peso, por lo menos 0,5% por peso, por lo menos 0,6% por peso, por lo menos 0,7% por peso, por lo menos 0,9% por peso, o por lo menos 1,0% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación. En ciertas inclusiones, la cantidad de agente para realzar la viscosidad cuando se utiliza, es como máximo 10% por peso, como máximo 5,0% por peso, como máximo 3,0% por peso, como máximo 2,0% por peso, o como máximo 1,5% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación.

Emulsor.

Las formulaciones de la invención pueden abarcar además un emulsor. Los emulsores convenientes incluyen surfactantes no iónicos como, por ejemplo, polysorbato 60, monostearato de sorbitano, poligliceril-4 oleato, polioxietileno(4) éter láureo, etc. En ciertas inclusiones, el emulsor se elige de poloxameros (por ejemplo, PLURONIC F68, también conocido como POLOXAMER 188, un poli(etileno glicol)-bloque-poli(propileno glicol)-bloque-poli(etileno glicol), disponible de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y sorbitano trioleato (por ejemplo, SPAN 85 disponible de Uniqema, New Castle, DE).

De ser incluido, el emulsor está generalmente presente en una cantidad de 0,1% a 10% por peso del peso total de la formulación, por ejemplo, de 0,5% a 5,0% por peso, y de 0,75% a 4,0% por peso. En ciertas inclusiones, la cantidad del emulsor, de ser utilizado, está presente en una cantidad de por lo menos 0,1% por peso, por lo menos 0,5% por peso, por lo menos 0,75% por peso, por lo menos 1,0% por peso, por lo menos 2,5% por peso, por lo menos 3,5% por peso, por lo menos 4,0% por peso, o por lo menos 5,0% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación. En ciertas inclusiones, la cantidad del emulsor, de ser utilizado, está presente en una cantidad máxima de 10% por peso, máximo 5,0% por peso, o máximo 3,5% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación.

Algunas formulaciones de la invención son emulsiones aceite-en-agua. El agua usada en estas formulaciones es típicamente agua purificada.

Opcionalmente, una formulación de la invención puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales como por ejemplo humectantes, como por ejemplo, glicerina; agentes quelatantes, como por ejemplo, ácido etilenodiaminatetraacético; y agentes ajustadores de pH, como por ejemplo, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

En algunos casos, un solo ingrediente puede realizar más de una función en una formulación. Por ejemplo, el alcohol cetílico puede servir como un emoliente y como un reforzador de viscosidad.

Formulación Ilustrativa

En una inclusión de la actual invención, una formulación farmacéutica incluye:

5% por peso de 1-(2-metilpropil) -1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina;

28% por peso de ácido oleico SUPER REFINADO;

2,2% por peso de alcohol cetílico;

3,1 % por peso de alcohol estearilo;

3% por peso de petrolato;

3,4% por peso de polisorbato 60;

0,6% por peso de monostearato de sorbitano;

2% por peso de glicerina;

0,2% por peso de metil hidroxibenzoato;

0,02% por peso de propil hidroxibenzoato;

0,5% por peso de goma xantana;

2% por peso de alcohol benzyl; y

49,98% por peso de agua;

en donde los porcentajes de peso se basan en el peso total de la formulación.

Métodos de Aplicación

Las formulaciones según la actual invención se pueden aplicar a cualquier lugar adecuado, por ejemplo, tópicamente a superficies dérmicas y/o mucosas. En el caso de aplicación dérmica, por ejemplo, dependiendo de la concentración del compuesto IRM, la composición de la formulación, y la superficie cutánea, el efecto terapéutico del compuesto IRM puede extenderse solamente a las capas superficiales de la superficie cutánea o a los tejidos finos debajo de la superficie cutánea. Así, otro aspecto de la actual invención se dirige a un método para el tratamiento de una condición asociada cutánea y/o mucosa que comprende aplicar a la piel una de las formulaciones precedentes. Según aquí se utiliza, una "condición asociada cutánea y/o mucosa" significa una condición inflamatoria, infecciosa, neoplástica u otra que involucre a una superficie cutánea y/o mucosa o que esté en suficiente proximidad a una superficie cutánea y/o mucosa a ser afectada por un agente terapéutico aplicado tópicamente a la superficie. Ejemplos de una condición asociada cutánea y/o mucosa incluyen verrugas, dermatitis atópica, cicatrices postoperatorias, lesiones causadas por un virus del herpes, y neoplasias epidérmicas, como por ejemplo queratosis actínica, lesiones pre-queratosis actínica, melanomas malignos, carcinoma basocelular, y carcinoma escamoso de la célula.

En una inclusión, las formulaciones pueden ser aplicadas a la superficie de la piel para el tratamiento de la queratosis actínica (AK). La queratosis actínica son lesiones premalignas consideradas biológicamente como carcinoma in-situ o neoplasia intraepidérmica escamosa. La AK es el tumor epidérmico más frecuente y es inducido por la radiación ultravioleta (UV), típicamente de luz de solar. Debido a su naturaleza precancerosa, la AK se puede considerar la manifestación más importante del daño de la piel inducido por el sol.

En algunas inclusiones, las formulaciones descritas antes son particularmente ventajosas para el uso cutáneo y/o mucoso por un período de tiempo suficiente para

64

obtener un efecto terapéutico deseado sin la absorción sistémica indeseada del compuesto IRM.

EJEMPLOS

Los Ejemplos siguientes se proporcionan para describir más aun las diversas formulaciones y métodos según la invención. Los ejemplos, sin embargo, no pretenden limitar las formulaciones y los métodos dentro del espíritu y alcance de la invención.

Método de Prueba

Se utilizó un método de cromatografía líquida de alto rendimiento inverso (HPLC) para determinar la cantidad de impurezas en formulaciones en crema que contienen ácido oleico.

Parámetros de la HPLC: Columna analítica: ZORBAX RX C8, 5 partícula de micrón, 15,0 x 0,46 cm, (disponible de Agilent Technologies, Wilmington, Delaware, USA); Detector: UV a 308 nm; Fase móvil: mezcla de gradiente del reactivo compensador de fosfato de amonio acuoso (preparada combinando 5,1 mL de ácido *orto*-fosfórico con 985 mL de agua y luego ajustando a pH 2,5 con hidróxido de amonio concentrado) y acetonitrilo; Gradiente: comenzar el funcionamiento 10% acetonitrilo, tiempo de espera inicial cero, entonces gradiente lineal a 70% acetonitrilo por 15 minutos, tiempo de espera final cero; Tasa de flujo: 2,0 mL/minuto; Volumen de inyección: 200 µL; Tiempo de funcionamiento: 15 minutos.

Solución de muestra: Una porción (cerca de 300 mg) de la formulación en crema fue pesada exactamente en un frasco volumétrico (100 mL.). Se agregó al frasco diluyente (50 a 60 mL, preparado combinando 250 partes de acetonitrilo, 740 partes de agua y 10 partes de ácido hidrociónico, todas las partes por volumen). El frasco fue

65

arremolinado hasta que la crema fue totalmente dispersada y luego sonicada por un mínimo de 5 minutos. Se permitió que la solución se enfriara a temperatura ambiente y entonces se la diluyó al volumen con diluyente y se la mezcló. Una porción de la solución fue filtrada utilizando una jeringa equipada con un filtro de 0,45 micrones de polipropileno o politetrafluoroetileno para proporcionar la solución de muestra.

Preparación de Formulaciones en Crema

Las formulaciones en crema en la Tabla 1 más abajo fueron preparadas utilizando el método siguiente:

Preparación de la fase de agua: Se preparó una premezcla de parabeno combinando metil hidroxibenzoato (metilparabeno), propil hidroxibenzoato (propilparabeno), y agua; calentando la mezcla y revolviendo hasta que los parabenos fueron disueltos; y entonces permitiendo que la solución resultante se enfríe a la temperatura ambiente. Se agregó glicerina a la premezcla y la mezcla fue calentada a $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Se agregó lentamente goma xantana mezclando. Se continuó mezclando y calentando hasta que la goma xantana se dispersó.

Preparación de la fase de aceite: Se preparó una premezcla de imiquimod/ácido oleico combinando el imiquimod y el ácido oleico y luego revolviendo a temperatura ambiente durante la noche. El petrolato, alcohol cetílico, alcohol estearílico, polisorbato 60, monostearato de sorbitano, y hidroxianisolo butilado (BHA), de haber sido incluidos, fueron agregados a la premezcla. La fase de aceite entonces fue calentada removiendo a $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Se agregó benzil alcohol a la fase de aceite justo antes de la combinación de fases.

Combinación de fases: Ambas fases fueron removidas de su fuente de calor. La fase acuosa fue agregada a la fase de aceite y la emulsión fue homogeneizada a alta velocidad.

~~67~~ 67

Tabla 1				
Ingrediente	A	B	C	D
¹ Imiquimod	5	5	5	5
² Ácido oleico, NF	28	28	-	-
³ Ácido oleico, NF SUPER REFINADO	-	-	28	28
Alcohol cetílico	2,2	2,2	2,2	2,2
Alcohol estearilo	3,1	3,1	3,1	3,1
Petrolato	3	3	3,1	3
Polisorbato 60	3,4	3,4	3,4	3,4
Monostearato de Sorbitano	0,6	0,6	0,6	0,6
Alcohol benzyl	2	2	2	2
BHA	-	1	-	1
Glicerina	2	2	2	2
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,02	0,02	0,02	0,02
Goma xantana	0,5	0,5	0,5	0,5
Agua	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100

¹1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

²J. T. Baker, a division of Mallinckrodt Baker, Inc, Phillipsburg, NJ, USA

³Croda, Inc, Edison, NJ, USA

Un grupo de envases fue almacenado en condiciones ambiente; las muestras utilizadas para determinar los valores iniciales procedieron de estos envases. Los envases restantes fueron almacenados en un compartimiento con temperatura y humedad constantes a 40°C a 75% humedad relativa. En puntos seleccionados en el tiempo, los envases fueron retirados del compartimiento y luego almacenados en

68

condiciones ambiente hasta ser analizados. Las muestras fueron analizadas usando el método de prueba descrito arriba para las impurezas. En los puntos de tiempo del mes 2, 4, y 6 las muestras fueron tomadas tanto de la parte superior como del fondo de los envases. Los resultados se muestran en la Tabla 2 abajo donde cada valor es resultado de una sola determinación. Los valores no se normalizan por pérdida de peso lo que puede haber ocurrido durante el almacenaje.

Tabla 2				
Punto de Tiempo	Impurezas (% wt/wt)			
	~~M_{ab}~~ A	~~m_{ab}~~ B	~~B~~ C	~~B~~ D
¹ Inicial - parte superior	0,09	0,08	0,02	0,03
² 2 meses - parte superior	0,25	0,32	0,07	0,09
² 2 meses - fondo	0,33	0,30	0,04	0,15
³ 4 meses - parte superior	0,42	0,76	0,18	0,15
³ 4 meses - fondo	0,46	0,56	0,04	0,29
⁴ 6 meses - parte superior	0,81	0,30	0,07	0,14
⁴ 6 meses - fondo	0,49	0,29	0,04	0,07

¹Las cremas A, B, C y D fueron analizadas 16 días, 15 días, 14 días y 15 días respectivamente, luego de haber sido preparadas.

²Todas las muestras fueron analizadas 10 días luego de haber sido retirados los envases del compartimiento con temperatura y humedad constantes.

³Todas las muestras fueron analizadas 12 días luego de haber sido retirados los envases del compartimiento con temperatura y humedad constantes.

⁴Todas las muestras fueron analizadas 7 días luego de haber sido retirados los envases del compartimiento con temperatura y humedad constantes.

Las divulgaciones completas de las patentes, los documentos de la patente y las publicaciones citadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad como si cada uno hubiese sido incorporado individualmente. En caso de conflicto, la presente especificación incluyendo las definiciones controlará. Algunas modificaciones

70

Se reivindica lo siguiente:

1. Una formulación farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modificador de la inmunorespuesta (IRM) seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dimeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahidronaftiridina, y combinaciones de eso; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde la formulación está substancialmente libre de impurezas polares introducido por el componente de ácido oleico.

2. Una formulación farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dimeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahidronaftiridina, y combinaciones de eso; y

X 71

un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico tiene un valor del peróxido no mayor que 5.

3. Una formulación farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IRM seleccionado del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina, aminas de imidazopiridina, aminas de cicloalquilimidazopiridina 6,7-fundidas, aminas de imidazoquinolina 1,2-en puente, aminas de imidazonaftiridina, aminas de tetrahydroimidazonaftiridina, aminas de oxazoloquinolina, aminas de tiazoloquinolina, aminas de oxazolopiridina, aminas de tiazolopiridina, aminas de oxazolonaftiridina, aminas de tiazolonaftiridina, 1H-imidazo dimeros fundido a las aminas de piridina, aminas de quinolina, aminas de tetrahydroquinolina, aminas de naftiridina, o aminas de tetrahydronaftiridina, y combinaciones de eso; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde el componente de ácido oleico es por lo menos 80% ácido oleico.

4. Una formulación como en la reivindicación 1 en donde el componente IRM se selecciona del grupo que consiste en aminas de imidazoquinolina amida substituidas, aminas de imidazoquinolina sulfamida substituidas, aminas de imidazoquinolina urea substituidas, aminas de imidazoquinolina éter aril substituidas, aminas de imidazoquinolina éter heterociclico substituidas, aminas de imidazoquinolina éter amido substituidas, aminas de imidazoquinolina éter sulfonamida substituidas, éteres de imidazoquinolina urea substituidos, aminas de imidazoquinolina tioéter sustituidas, aminas de imidazoquinolina 6-, 7-, 8-, o 9-aril, heteroaril, ariloxi o arilalquilenoxi substituidas, diaminas de imidazoquinolina, aminas de tetrahydroimidazoquinolina amida substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina sulfonamida substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina urea substituidas, aminas de tetrahydroimidazoquinolina éter

aril substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina éter heterocíclico substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina éter amida substituidas, aminos de tetrahidroimidazoquinolina éter sulfonamida substituidas, éteres de tetrahidroimidazoquinolina urea substituidos, aminos de tetrahidroimidazoquinolina tioéter substituidas, diaminas de tetrahidroimidazoquinolina, aminos de imidazopiridina amida substituidas, aminos de imidazopiridina sulfonamida substituidas, aminos de imidazopiridina urea substituidas, aminos de imidazopiridina éter aril sustituidas, aminos de imidazopiridina éter heterocíclico substituidas, aminos de imidazopiridina éter amida sustituidas, aminos de imidazopiridina éter sulfonamida substituidas, éteres de imidazopiridina urea sustituidos, aminos de imidazopiridina tioéter substituidas, y combinaciones de eso.

5. Una formulación como en la reivindicación 1 en donde el componente IRM es una amina de imidazonaftiridina.

6. Una formulación como en la reivindicación 1 en donde el componente IRM es 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

7. Una formulación como en la reivindicación 1 en donde el componente IRM es 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

8. Una formulación como en la reivindicación 1 en donde el compuesto IRM está presente en una cantidad de por lo menos el 5% por peso, de acuerdo con el peso total de la formulación.

9. La formulación de la reivindicación 7, donde la 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina está presente en una cantidad de 5% por peso de la formulación.

10. Una formulación como en la reivindicación 1 en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de por lo menos 15% por peso de acuerdo con el peso total de la formulación.