



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102582** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 33/00

A61P 35/00

A61P 37/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 10180	(72) Винахідник(и):	Татіно Ентоні (US), Келлі Майкл Т. (US)
(22) Дата подання заявки:	19.05.2010	(73) Власник(и):	СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.07.2013	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/179,678	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2007/155791 A1, 05.07.2007 WO 2006/058008 A1, 01.06.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19.05.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.12.2011, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.07.2013, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2010/035357, 19.05.2010		

**(54) ОРАЛЬНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА 4-АМІНО-2-(2,6-ДІОКСОПІПЕРИДИН-3-ІЛ)ІЗОІНДОЛІН-1,3-ДІОНУ
(ВАРІАНТИ)**

(57) Реферат:

Винахід стосується оральних лікарських форм, що містять помалідомід як активну речовину.

UA 102582 C2

1. Галузь техніки, до якої належить винахід

Розкриваються композиції й лікарські форми помолідоміду, тобто 4-аміно-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діону або CC-4047. Також розкриваються способи застосування композицій і лікарських форм.

2. Попередній рівень техніки

Фармацевтичні субстанції для лікарських препаратів звичайно вводять у вигляді компонента композиції в комбінації з однією або більше іншими речовинами, що виконуть різні й спеціалізовані функції. Лікарські форми різних типів можна приготувати при вибіркового використанні фармацевтичних наповнювачів. Фармацевтичні наповнювачі мають різні функції й вносять свій внесок у фармацевтичні композиції багатьма різними шляхами, наприклад, приводячи до сольобілізації, розведення, загущення, стабілізації, консервації, фарбування, додавання смаку й запаху й т. д. Властивості, які звичайно беруть до уваги при формуляції активної речовини, включають біодоступність, простоту виробництва, простоту введення й стабільність лікарської форми. З урахуванням різних властивостей активної речовини, що підлягає формуляції, як правило, для лікарських форм вибирають фармацевтичні наповнювачі, які унікальним чином підганяються до активної речовини для досягнення поліпшених фізичних і фармацевтичних властивостей.

Помолідомід, також відомий як CC-4047, у хімічному відношенні являє собою 4-аміно-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діон. Помолідомід є імуномодулятором, який інгібує, наприклад, продукцію моноцитами $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-12, IL-6, MIP-1, MCP-1, GM-CSF, G-CSF і COX-2, індуковану LPS. Також відомо, що сполука коstimулює активацію Т-клітин. Помолідомід і спосіб синтезу сполуки описані, наприклад, у патенті США №5635517, що у повному об'ємі включений у даний документ для відомо.

Через різноманіття фармакологічних властивостей помолідомід є придатним для лікування, профілактики і/або контролю різних захворювань або розладів. Таким чином, існує потреба в лікарських формах помолідоміду, які мають переважні фізичні й фармацевтичні властивості.

3. Суть винаходу

Розкриваються фармацевтичні лікарські форми помолідоміду або його фармацевтично прийняттого стереоізомера, проліків, солі, сольвату, гідрату або клатрату. Також розкриваються способи лікування, контролювання або попередження захворювань або станів, таких як, не обмежуючись цим, рак, біль, макулярна дегенерація, шкірне захворювання, захворювання легенів, захворювання, викликане впливом азбесту, паразитарне захворювання, імунодефіцит, розлад ЦНС, ушкодження ЦНС, атеросклероз, розлад сну, гемоглобінопатія, анемія, аутоімунне захворювання, вірусне захворювання, спадкоємне захворювання, алергійне захворювання, бактеріальне захворювання, неоваскуляризація ока, хороїдальна неоваскуляризація, неоваскуляризація сітківки й рубеоз, з використанням помолідоміду або його фармацевтично прийняттого стереоізомера, проліків, солі, сольвату, гідрату або клатрату, у лікарських формах, описаних у даному документі.

3.1. Визначення

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін композиція, що "по суті не містить" сполуки, означає, що композиція містить менше ніж приблизно 20 мас. %, більш переважно менше ніж приблизно 10 мас. %, ще більш переважно менше ніж приблизно 5 мас. % і найбільше переважно менше ніж приблизно 3 мас. % сполуки.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "стереоізомерно чиста", він означає композицію, яка містить один стереоізомер сполуки й по суті не містить інших стереоізомерів сполуки. Наприклад, стереоізомерно чиста композиція сполуки, що містить один хіральний центр, по суті не буде містити протилежний енантіомер сполуки. Стереоізомерно чиста композиція сполуки, що містить два хіральных центри, по суті не буде містити інші діастереоізомери сполуки. Типово стереоізомерно чиста сполука містить більше ніж при 80 мас. % одного стереоізомера сполуки й менше ніж приблизно 20 мас. % інших стереоізомерів сполуки, більш переважно більше ніж приблизно 90 мас. % одного стереоізомера сполуки й менше ніж приблизно 10 мас. % інших стереоізомерів сполуки, ще більш переважно більше ніж приблизно 95 мас. % одного стереоізомера сполуки й менше ніж приблизно 5 мас. % інших стереоізомерів сполуки, і найбільше переважно більше ніж приблизно 97 мас. % одного стереоізомера сполуки й менше ніж приблизно 3 мас. % інших стереоізомерів сполуки.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "енантіомерно чиста", він означає стереоізомерно чисту композицію сполуки, що містить один хіральний центр.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "фармацевтично прийнятна сіль(i)", він включає, не обмежуючись цим, солі кислих і основних груп талідоміду. Основні групи здатні до утворення широкого ряду солей з різними неорганічними й органічними кислотами. Кислоти, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних адитивних солей кислоти таких основних сполук, представляють кислоти, що утворюють нетоксичні адитивні солі кислоти, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони. Прийнятні органічні кислоти включають, не обмежуючись цим, малеїнову, фумарову, бензойну, аскорбінову, бурштинову, оцтову, мурашину, щавлеву, пропіонову, винну, саліцилову, лимонну, глюконову, молочну, мигдальну, цинамову, олеїнову, дубильну, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, гліколеву, глутамінову, глюконову, глюкуронову, цукрову, ізонікотинову, метансульфонову, етансульфонову, п-толуолсульфонову, бензолсульфонову або памоеву (тобто 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат) кислоти. Прийнятні неорганічні кислоти включають, не обмежуючись цим, хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, сірчані, фосфорну або азотну кислоти. Сполуки, які містять аміногрупу, здатні до утворення фармацевтично прийнятних солей з різними амінокислотами, на додаток до кислот, вказаних вище. Хімічні групи, які є кислими по своїй природі, здатні до утворення основних солей з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних металів або лужноземельних металів, і, зокрема, кальцію, магнію, натрію, літію, цинку, калію або заліза.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "сольват", він означає сполуку, описану в даному документі, або її сіль, що додатково містить стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними зв'язками. У тому випадку, коли розчинником є вода, то сольват представляє гідрат.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "проліки", він означає похідну сполуки, що може піддаватися гідролізу, окиснюванню або взаємодіяти іншим способом у біологічних умовах (*in vitro* або *in vivo*) з утворенням вихідної сполуки. Приклади проліків включають, не обмежуючись цим, похідні талідоміду, що містять біогідролізовані групи, такі як біогідролізовані аміді, біогідролізовані складні ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані уреїди і біогідролізовані фосфати. Інші приклади проліків включають похідні талідоміду, що містять групи -NO, -NO₂, -ONO або -ONO₂.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовуються, і якщо не зазначено інакше, терміни "біогідролізований карбамат", "біогідролізований карбонат", "біогідролізований уреїд" і "біогідролізований фосфат", вони означають відповідно карбамат, карбонат, уреїд або фосфат сполуки, які: 1) не чинять негативного впливу на біологічну активність сполуки, але можуть надавати сполуці поліпшених властивостей в умовах *in vivo*, такі як поглинання, тривалість дії або початок дії або 2) є біологічно неактивними, але перетворюються в умовах *in vivo* у біологічно активну сполуку. Приклади "біогідролізованих карбаматів" включають, не обмежуючись цим, нижчі алкіламіни, заміщені етилендіаміни, амінокислоти, гідроксіалкіламіни, гетероциклічні або гетероароматичні аміни й поліефіраміни.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "біогідролізований складний ефір", він означає складний ефір сполуки, що: 1) не чинить негативного впливу на біологічну активність сполуки, але може надавати сполуці поліпшені властивості в умовах *in vivo*, такі як поглинання, тривалість дії або початок дії або 2) є біологічно неактивною, але перетворюється в умовах *in vivo* у біологічно активну сполуку. Приклади "біогідролізованих складних ефірів" включають, не обмежуючись цим, нижчі алкілові складні ефіри, алкоксіацілоксіефіри, алкілациламіноалкілові складні ефіри й складні холінові ефіри.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "біогідролізований амід", він означає амід сполуки, що: 1) не чинить негативного впливу на біологічну активність сполуки, але може надавати сполуці поліпшені властивості в умовах *in vivo*, такі як поглинання, тривалість дії або початок дії або 2) є біологічно неактивною, але перетворюється в умовах *in vivo* у біологічно активну сполуку. Приклади "біогідролізованих амідів" включають, не обмежуючись цим, нижчі алкіламіди, аміді α-амінокислот, алкоксіациламіди й алкіламіноалкілкарбоніламіди.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовуються, і якщо не зазначено інакше, терміни "лікувати", "процес лікування" і "лікування", вони припускають дію, що має місце, коли пацієнт страждає на певне захворювання або розлад, що приводить до зниження тяжкості захворювання або розладу, або придушує або сповільнює прогресування захворювання або розладу.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовуються, і якщо не зазначено інакше, терміни "профілакувати", "процес профілактики" і "профілактика", вони належать до попередження початку, рецидиву або прогресування захворювання або розладу, або одного або більше його симптомів. Терміни "профілакувати", "процес профілактики" і "профілактика"

5 передбачають дію, що має місце, перш ніж пацієнт починає страждати на конкретне захворювання або розлад, що приведе до придушення або зниження тяжкості захворювання або розладу.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовуються, і якщо не зазначено інакше, терміни "контролювати", "процес контролю" і "контроль", вони включають попередження рецидиву певного захворювання або розладу в пацієнта, що вже страждає на захворювання або розлад, і/або подовження періоду часу, протягом якого пацієнт, що страждає на захворювання або розлад, залишається в стані ремісії. Термін включає модуляцію порога, прогресування і/або тривалості протікання захворювання або розладу, або зміну характеру реакцій, якими пацієнт відповідає на причину захворювання або розладу.

15 У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "приблизно", коли він використовується стосовно доз, кількостей або масових відсотків інгредієнтів у композиції або лікарській формі, він означає дозу, кількість або масовий відсоток, відомі фахівцям у даній галузі, для забезпечення фармакологічного ефекту, еквівалентного отриманому від конкретної дози, кількості або масового відсотка. Зокрема, термін "приблизно"

20 передбачає дозу, кількість або масовий відсоток у межах 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % або 5 % від конкретної дози, кількості або масового відсотка.

У тому розумінні, у якому в даному документі використовується, і якщо не зазначено інакше, термін "стабільна стосовно композиції або лікарської форми, він означає, що активний інгредієнт у композиції або лікарській формі залишається в солюбілізованому стані протягом певного періоду часу й суттєво не деградує або агрегує, або стає модифікованим іншим способом (наприклад, по даних ВЕРХ). У деяких варіантах здійснення приблизно 70 % або вище, приблизно 80 % або вище, або приблизно 90 % або вище сполуки залишається солюбілізованим після певного періоду часу.

4. Докладний опис винаходу

30 Розкриваються фармацевтичні лікарські форми помолідоміду або його фармацевтично прийняттого стереоізомера, проліків, солі, сольвату, гідрату або клатрату. У деяких варіантах здійснення лікарські форми підходять для перорального введення пацієнту. В інших варіантах здійснення лікарські форми, розкриті в даному документі, проявляють поліпшені фізичні і/або фармакологічні властивості. Такі властивості включають, не обмежуючись цим, простоту аналізу, однорідність складу, сипкість для виробництва, розчинення й біодоступність, і стабільність. У деяких варіантах здійснення лікарські форми, розкриті в даному документі, мають період напіврозпаду, що становить щонайменше приблизно 12 місяців щонайменше приблизно 24 місяця або щонайменше приблизно 36 місяців при зберіганні без охолодження.

Також розкриваються набори, що містять фармацевтичні композиції й лікарські форми, описані в даному документі. Також розкриваються способи лікування, контролю і/або профілактики захворювання або стану, які включають введення пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції або лікарської форми, описаної в даному документі.

4.1. Композиції й лікарські форми

В одному варіанті здійснення в даному документі розкривається окрема разова лікарська форма, що підходить для перорального введення людині, яка містить кількість активного інгредієнта, що дорівнює або вища ніж приблизно 1; 5; 10; 15; 20; 25; 30; 50; 75; 100; 150 або 200 мг; і фармацевтично прийнятний наповнювач; у якій активний інгредієнт представляє помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат. У деяких варіантах здійснення кількість активного інгредієнта знаходиться в межах приблизно від 0,1 до приблизно 100 мг, приблизно від 0,5 до приблизно 50 мг, приблизно від 0,5 до приблизно 25 мг, приблизно від 1 до приблизно 10 мг, приблизно від 0,5 до приблизно 5 мг або приблизно від 1 до приблизно 5 мг. В одному варіанті здійснення кількість активного інгредієнта становить приблизно 0,5 мг. У ще одному варіанті здійснення кількість активного інгредієнта становить приблизно 1 мг. У ще одному варіанті здійснення кількість активного інгредієнта становить приблизно 2 мг. У ще одному варіанті здійснення кількість активного інгредієнта становить приблизно 5 мг.

Фармацевтичні композиції й препаративні форми, описані в даному документі, можуть знаходитися у вигляді окремих лікарських форм, таких як капсули (наприклад, гель-капсули), таблетки у вигляді капсул, таблетки, пастилки, смоктальні таблетки, дисперсії й супозиторії, де кожна форма містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта у вигляді порошку

або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині, емульсії масло-у-воді або емульсії вода-у-маслі. За рахунок простоти введення таблетки, таблетки у вигляді капсул і капсули є переважними разовими лікарськими формами.

Як правило, таблетки, таблетки у вигляді капсул і капсули містять приблизно від 50 мг до приблизно 500 мг фармацевтичної композиції (тобто активного інгредієнта й наповнювача(ів)). Капсули можуть бути будь-якого розміру. Приклади стандартних розмірів включають №000, №00, №0, №1, №2, №3, №4 і №5. Дивися, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, page 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990), це джерело включене в даний документ для відома. У деяких варіантах здійснення капсули, розкриті в даному документі, мають розмір №1 або більше, №2 або більше, або №4 або більше.

Також у даному документі розкриваються безводні фармацевтичні композиції й лікарські форми, що містять активний інгредієнт, оскільки вода може сприяти деградації деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5 %) широко застосовується у фармації як спосіб моделювання періоду напіврозпаду, тобто тривалого періоду зберігання, для визначення таких характеристик, як період напіврозпаду або стабільність композицій із плином часу. Дивися, наприклад, Jens T. Cartensen, Drug Stability: Principles&Practice, 2d Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-380. Фактично вода й нагрівання прискорюють розкладання. Таким чином, вплив води на композицію може мати дуже велике значення, оскільки волога і/або вологість є звичайними факторами під час виробництва, поводження, упакування, зберігання, транспортування й застосування композицій.

Безводні фармацевтичні композиції необхідно готувати й зберігати таким чином, щоб зберігався їхній безводний стан. Отже, у деяких варіантах здійснення безводні композиції упаковують із використанням матеріалів, про які відомо, що вони попереджають вплив води, так, що їх можна включити в прийнятні формульовані набори. Приклади прийнятних упаковок включають, не обмежуючись цим, герметично закриту фольгу, пластик або тому подібне, контейнери для разових лікарських форм, блістерні упаковки й стріп-упаковки.

В цьому відношенні також у даному документі розкривається спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції, що містить активний інгредієнт за допомогою змішування активного інгредієнта й наповнювача в безводних умовах і/або умовах з низьким вмістом вологи/вологості, у якій інгредієнти по суті не містять води. Спосіб може додатково включати упакування безводної або негігроскопічної твердої композиції в умовах з низькою вологістю. При використанні таких умов ризик контактування з водою знижується, і розкладання активного інгредієнта можна попередити й суттєво знизити.

Також у даному документі розкриваються фармацевтичні композиції й лікарські форми, що не містять лактозу. Композиції й лікарські форми, що містять активний інгредієнт, який представляє первинний або вторинний амін, переважно не містять лактозу. У тому розумінні, у якому в даному документі використовується термін "які не містять лактозу", він означає, що кількість присутньої лактози, якщо вона взагалі знаходиться в композиції, є недостатньою для суттєвого збільшення швидкості розкладання активного інгредієнта, що являє собою первинний або вторинний амін. Композиції, які не містять лактозу, розкриті в даному документі, можуть містити наповнювачі, добре відомі в даній галузі й перераховані у Фармакопеї США (USP (XXI)/NF (XVI)), це джерело включене в даний документ для відома.

В одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно від 0,1 до приблизно 10 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно від 0,1 до приблизно 5 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно від 0,1 до приблизно 3 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно від 0,5 до приблизно 3 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно від 0,5 до приблизно 2 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно 1 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно 0,8 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення

помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно 2 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат становить приблизно 1,7 мас. % до загальної маси композиції.

5 В одному варіанті здійснення активний інгредієнт і носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач змішуються безпосередньо, як описано в даному документі. У ще одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач включають маніт і/або крохмаль. У ще одному варіанті здійснення маніт представляє висушений розпилюванням маніт. У ще одному варіанті здійснення крохмаль представляє попередньо желатинований крохмаль.

10 В одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач становлять приблизно від 70 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач становлять приблизно від 80 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще
15 одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач становлять приблизно від 85 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач становлять приблизно від 90 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще
20 одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач становлять приблизно від 95 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач становлять приблизно 98 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач становлять приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції.

25 В одному варіанті здійснення лікарські форми, описані в даному документі, містять одночасно маніт і крохмаль. В одному варіанті здійснення маніт і крохмаль становлять приблизно від 70 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення маніт і крохмаль становлять приблизно від 80 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення маніт і крохмаль становлять приблизно від 85
30 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення маніт і крохмаль становлять приблизно від 90 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення маніт і крохмаль становлять приблизно від 95 до приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення маніт і крохмаль становлять приблизно 98 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення маніт і крохмаль становлять приблизно 99 мас. % до загальної маси композиції.

35 В одному варіанті здійснення співвідношення маніт:крохмаль у лікарській формі знаходиться в межах приблизно від 1:1 до приблизно 1:1,5. В одному варіанті здійснення співвідношення маніт:крохмаль у лікарській формі становить приблизно 1:1,3.

40 У ще одному варіанті здійснення лікарська форма містить мастильну речовину. В одному варіанті здійснення лікарська форма містить приблизно 0,2; 0,3; 0,5; 0,6 або 0,8 мг мастильної речовини. У ще одному варіанті здійснення лікарська форма містить приблизно 0,16; 0,32; 0,64 або 0,75 мг мастильної речовини. У ще одному варіанті здійснення мастильна речовина представляє стеарилфумарат натрію (PRUV).

45 В одному варіанті здійснення мастильна речовина наприклад, PRUV, становить приблизно від 0,01 до приблизно 5 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення мастильна речовина наприклад, PRUV, становить приблизно від 0,01 до приблизно 1 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення мастильна речовина наприклад, PRUV, становить приблизно від 0,1 до приблизно 1 мас. % до загальної маси композиції. У ще
50 одному варіанті здійснення мастильна речовина наприклад, PRUV, становить приблизно від 0,1 до приблизно 0,5 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення мастильна речовина наприклад, PRUV, становить приблизно від 0,2 до приблизно 0,3 мас. % до загальної маси композиції. У ще одному варіанті здійснення мастильна речовина наприклад, PRUV, становить приблизно 0,25 мас. % до загальної маси композиції.

55 З врахуванням того, що звичайно помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат одержують із чистотою нижчою 100 %, то в деяких варіантах здійснення композиції й лікарські форми, описані в даному документі, можна визначити як композиції, препаративні форми або лікарські форми, що містять помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, у кількості, що забезпечує вміст певної кількості 100 % чистого помолідоміду.

Наприклад, в одному варіанті здійснення розкривається окрема разова лікарська форма, що містить відповідно: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 0,5; 1; 2; 3; 4 або 5 мг і 2) приблизно 60; 120; 250; 180; 240 і 300 мг носія, розріджувача, зв'язувальної речовини або заповнювача. В одному варіанті здійснення кількість носія, розріджувача, зв'язувальної речовини або заповнювача становить відповідно 62; 124; 248; 177; 236 або 295 мг.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить відповідно: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 0,5 мг і 2) фармацевтично прийнятний наповнювач. В одному варіанті здійснення загальна маса лікарської форми становить приблизно 62,5 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №4 або більшій капсулі. В одному варіанті здійснення наповнювач включає носій, розріджувач, зв'язувальну речовину й заповнювач. В одному варіанті здійснення наповнювачі включають носій, розріджувач, зв'язувальну речовину або заповнювач, і мастильну речовину.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 62,5 мг, носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач включають маніт і/або крохмаль. В одному варіанті здійснення наповнювач включає одночасно маніт і крохмаль. В одному варіанті здійснення, коли в лікарській формі присутні одночасно маніт і крохмаль, то лікарська форма містить приблизно 35 мг крохмалю, і інша маса заповнена крохмалем. В одному варіанті здійснення маніт представляє висушений розпилюванням маніт. У ще одному варіанті здійснення крохмаль представляє попередньо желатинований крохмаль.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 62,5 мг і де є присутньою мастильна речовина, то мастильна речовина представляє стеарилфумарат натрію. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,2 мг. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,16 мг.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 0,5 мг; 2) приблизно 35 мг попередньо желатинованого крохмалю; 3) приблизно 0,16 мг стеарилфумарату натрію й 4) висушений розпилюванням маніт у кількості, що доводить загальну масу лікарської форми до 62,5 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №4 або більшій капсулі.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 1 мг і 2) фармацевтично прийнятний наповнювач. В одному варіанті здійснення загальна маса лікарської форми становить приблизно 125 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №4 або більшій капсулі. В одному варіанті здійснення наповнювач включає носій, розріджувач, зв'язувальну речовину й заповнювач. В одному варіанті здійснення наповнювачі включають носій, розріджувач, зв'язувальну речовину або заповнювач, і мастильну речовину.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 125 мг, носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач включають маніт і/або крохмаль. В одному варіанті здійснення наповнювач включає одночасно маніт і крохмаль. В одному варіанті здійснення, коли в лікарській формі присутні одночасно маніт і крохмаль, то лікарська форма містить приблизно 70 мг крохмалю, і інша маса заповнена крохмалем. В одному варіанті здійснення маніт представляє висушений розпилюванням маніт. У ще одному варіанті здійснення крохмаль представляє попередньо желатинований крохмаль.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 125 мг і де є присутньою мастильна речовина, то мастильна речовина представляє стеарилфумарат натрію. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,3 мг. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,32 мг.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 1 мг; 2) приблизно 70 мг попередньо желатинованого крохмалю; 3) приблизно 0,32 мг стеарилфумарату натрію й 4)

висушений розпилюванням маніт у кількості, що доводить загальну масу лікарської форми до 125 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №4 або більший капсулі.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 2 мг і 2) фармацевтично прийнятний наповнювач. В одному варіанті здійснення загальна маса лікарської форми становить приблизно 250 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №2 або більший капсулі. В одному варіанті здійснення наповнювач включає носій, розріджувач, зв'язувальну речовину й заповнювач. В одному варіанті здійснення наповнювачі включають носій, розріджувач, зв'язувальну речовину або заповнювач, і мастильну речовину.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 250 мг, носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач включають маніт і/або крохмаль. В одному варіанті здійснення наповнювач включає одночасно маніт і крохмаль. В одному варіанті здійснення, коли в лікарській формі присутні одночасно маніт і крохмаль, то лікарська форма містить приблизно 140 мг крохмалю, і інша маса заповнена крохмалем. В одному варіанті здійснення маніт представляє висушений розпилюванням маніт. У ще одному варіанті здійснення крохмаль представляє попередньо желатинований крохмаль.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 250 мг і де присутня мастильна речовина, то мастильна речовина представляє стеарилфумарат натрію. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,6 мг. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,64 мг.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 2 мг; 2) приблизно 140 мг попередньо желатинованого крохмалю; 3) приблизно 0,64 мг стеарилфумарату натрію й 4) висушений розпилюванням маніт у кількості, що доводить загальну масу лікарської форми до 250 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №2 або більший капсулі.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 3 мг і 2) фармацевтично прийнятний наповнювач. В одному варіанті здійснення загальна маса лікарської форми становить приблизно 180 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №2 або більший капсулі. В одному варіанті здійснення наповнювач включає носій, розріджувач, зв'язувальну речовину й заповнювач. В одному варіанті здійснення наповнювачі включають носій, розріджувач, зв'язувальну речовину або заповнювач, і мастильну речовину.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 180 мг, носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач включають маніт і/або крохмаль. В одному варіанті здійснення наповнювач включає одночасно маніт і крохмаль. В одному варіанті здійснення, коли в лікарській формі присутні одночасно маніт і крохмаль, то лікарська форма містить приблизно 100 мг крохмалю, і інша маса заповнена крохмалем. В одному варіанті здійснення маніт представляє висушений розпилюванням маніт. У ще одному варіанті здійснення крохмаль представляє попередньо желатинований крохмаль.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 180 мг і де присутня мастильна речовина, то мастильна речовина представляє стеарилфумарат натрію. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,5 мг. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,45 мг.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 3 мг; 2) приблизно 100,8 мг попередньо желатинованого крохмалю; 3) приблизно 0,45 мг стеарилфумарату натрію й 4) висушений розпилюванням маніт у кількості, що доводить загальну масу лікарської форми до 180 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №2 або більший капсулі.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 4 мг і 2) фармацевтично прийнятний наповнювач. В одному варіанті здійснення загальна маса лікарської форми становить приблизно 240 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №2 або більший капсулі. В одному варіанті здійснення наповнювач включає носій, розріджувач, зв'язувальну речовину й заповнювач. В одному варіанті здійснення наповнювачі включають носій, розріджувач, зв'язувальну речовину або заповнювач, і мастильну речовину.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 240 мг, носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач включають маніт і/або крохмаль. В одному варіанті здійснення наповнювач включає одночасно маніт і крохмаль. В одному варіанті здійснення, коли в лікарській формі присутні одночасно маніт і крохмаль, то лікарська форма містить приблизно 135 мг крохмалю, і інша маса заповнена крохмалем. В одному варіанті здійснення маніт представляє висушений розпилюванням маніт. У ще одному варіанті здійснення крохмаль представляє попередньо желатинований крохмаль.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 240 мг і де присутня мастильна речовина, то мастильна речовина представляє стеарилфумарат натрію. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,6 мг.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 4 мг; 2) приблизно 134,4 мг попередньо желатинованого крохмалю; 3) приблизно 0,6 мг стеарилфумарату натрію й 4) висушений розпилюванням маніт у кількості, що доводить загальну масу лікарської форми до 240 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №2 або більший капсулі.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 5 мг і 2) фармацевтично прийнятний наповнювач. В одному варіанті здійснення загальна маса лікарської форми становить приблизно 300 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №1 або більший капсулі. В одному варіанті здійснення наповнювач включає носій, розріджувач, зв'язувальну речовину й заповнювач. В одному варіанті здійснення наповнювачі включають носій, розріджувач, зв'язувальну речовину або заповнювач, і мастильну речовину.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 300 мг, носій, розріджувач, зв'язувальна речовина або заповнювач включають маніт і/або крохмаль. В одному варіанті здійснення наповнювач включає одночасно маніт і крохмаль. В одному варіанті здійснення, коли в лікарській формі присутні одночасно маніт і крохмаль, то лікарська форма містить приблизно 168 мг крохмалю, і інша маса заповнена крохмалем. В одному варіанті здійснення маніт представляє висушений розпилюванням маніт. У ще одному варіанті здійснення крохмаль представляє попередньо желатинований крохмаль.

В одному варіанті здійснення, де загальна маса лікарської форми становить приблизно 300 мг і де присутня мастильна речовина, то мастильна речовина представляє стеарилфумарат натрію. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,8 мг. В одному варіанті здійснення стеарилфумарат натрію знаходиться в кількості приблизно 0,75 мг.

В одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить: 1) помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 5 мг; 2) приблизно 168 мг попередньо желатинованого крохмалю; 3) приблизно 0,75 мг стеарилфумарату натрію й 4) висушений розпилюванням маніт у кількості, що доводить загальну масу лікарської форми до 300 мг. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №1 або більший капсулі.

У ще одному варіанті здійснення розкривається лікарська форма, що містить помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат, що знаходиться в кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду приблизно 0,5 мг, що є стабільною протягом щонайменше приблизно 12, приблизно 24 або приблизно 36 місяців при зберіганні без охолодження. У деяких варіантах здійснення лікарська форма містить маніт і/або

300 мг; де лікарська форма є стабільною протягом щонайменше приблизно 12, приблизно 24 або приблизно 36 місяців при зберіганні без охолодження. В одному варіанті здійснення лікарська форма підходить для введення в капсулі розміру №1 або більший капсулі.

4.1.1. Другі активні засоби

У деяких варіантах здійснення розкриваються композиції й лікарські форми помолідоміду або його фармацевтично прийнятного стереоізомера, проліків, солі, сольовату, гідрату або клатрату, які можуть додатково містити один або більше вторинних активних інгредієнтів. Деякі комбінації можуть функціонувати синергічно при лікуванні конкретних типів захворювань і розладів, і станів і симптомів, асоційованих з такими захворюваннями або розладами. Помолідомід або його фармацевтично прийнятний стереоізомер, проліки, сіль, сольват, гідрат або клатрат також можуть послабляти побічні ефекти, асоційовані з деякими другими активними засобами й навпаки.

Конкретні другі активні сполуки, які можуть входити в композиції й лікарські форми, розкриті в даному документі, відрізняються залежно від конкретного показання, що піддається лікуванню, профілактиці або контролю.

Наприклад, для лікування, профілактики й контролю злоякісного захворювання другі активні інгредієнти включають, не обмежуючись цим, семаксаніб; циклоспорин; етанерцепт; доксициклін; бортезоміб; ацивіцин; акларубіцин; акодазолу гідрохлорид; акронін; адозелезин; алдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; аментантрон ацетат; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепу; азотоміцин; батимастат; бензодопу; бікалутамід; бізантрону гідрохлорид; біснафиду димезилат; бізелесин; блеоміцину сульфат; брехінар натрію; бропіримін; бусульфан; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубіцину гідрохлорид; карзелезин; цедефингол; целекоксиб; хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; кристанолу мезилат; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дактиноміцин; даунорубіцину гідрохлорид; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; дезагуаніну мезилат; діазиквон; доцетаксел; доксорубіцин; доксорубіцину гідрохлорид; дролоксифен; дролоксифену цитрат; дромосталону пропіонат; дуазоміцин; едатрексат; ефлорнітину гідрохлорид; елсамітруцин; енлоплатин; енпромаст; епіпропідин; епірубіцину гідрохлорид; ербузолон; езорубіцину гідрохлорид; естрамустин; естрамустин фосфат натрію; етанідазол; етопозид; етопозиду фосфат; етоприн; фадрозолу гідрохлорид; фазарабін; фенритинід; флоксорудин; флударабін фосфат; фторурацил; фторцитабін; фосквідон; фостриєцин натрію; гемцитабін; гемцитабіну гідрохлорид; гідроксисечовину; ідарубіцину гідрохлорид; іфосфамід; ілмофозин; іпроплатин; іринотекан; іринотекану гідрохлорид; ланреотиду ацетат; летрозол; лейпролід ацетат; ліарозолу гідрохлорид; лометрексол натрію; ломустин; лозоксантрон гідрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлоретаміну гідрохлорид; мегестролу ацетат; меленгестролу ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрію; метоприн; метуредепу; мітиндомін; мітокарцин; мітокромін; мітогилін; мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; мітоксантрон гідрохлорид; мікофенолову кислоту; нокодазол; ноґаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксел; пегаспаргазу; пеліоміцин; пентамустин; пепломіцину сульфат; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; піпосантрон; піроксантрон гідрохлорид; плікаміцин; племестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин; прокарбазину гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцину гідрохлорид; піразофури; рибоприн; сафінгол; сафінголу гідрохлорид; семустин; симтразен; спарфозат натрію; спарсоміцин; спірогерманію гідрохлорид; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талісоміцин; текогалан натрію; таксотере; тегафур; телоксантрон гідрохлорид; темопорфін; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепу; тіазофури; тірапазамін; тореміфену цитрат; трестолону ацетат; трицирибін фосфат; триметрексат; триметрексату глюкуронат; трипторелін; тубулозолу гідрохлорид; урациловий іприт; уредепу; вапреотид; вертепорфін; вінбластину сульфат; вінкрістину сульфат; віндезин; вінепідину сульфат; вінгліцинату сульфат; вінлейрозину сульфат; вінорелбін тартрат; вінрозидину сульфат; вінзолідину сульфат; ворозол; зеніплатин; зиностатин і зорубіцину гідрохлорид.

Інші другі засоби включають, не обмежуючись цим, 20-епі-1,25-дигідровітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфулвен; адеципенол; адозелезин; алдеслейкін; антагоністи ALL-TK; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангиогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; антидорсалуючий морфогенетичний протеїн-1; антиандроґен при карциномі передміхурової залози; антиестроґен; антинеопластон; антисмислові оліґонуклеотиди; афідиколіну гліцинат; модулятори гена апоптозу; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; деаміназу аргініну; асулакрин; атаместан; атримустин;

аксинастин 1; аксинастин 2; аксинастин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорини; бензоїлстауроспорин; похідні бета-лактаму; бета-алетин; бетакламіцин В; бетулінову кислоту; інгібітор bFGF; бікалутамід; бізантрен; бісаридинілспермін; біснафід; бістратен А; бізелезин; брефлат; брופіримін;

5 будотитан; бутіоніну сульфоксимін; кальципотриол; калфостин С; похідні камптотецину; капецитабін; карбоксамід-аміно-триазол; карбоксиамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор, отриманий із хрящової тканини; карзелезин; інгібітори казеїнкінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін В; сетрорелікс; хлорини; хлорхіноксаліну сульфонамід; цикапрост; ципорфірин; кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин А; колісміцин В;

10 комбретастатин А4; аналог комбретастину; конагенін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні криптофіцину А; курацин А; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабіну оксфосфат; цитолітичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродидемнін В; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; декстразоксан; дексверапаміл; діазиквон; дидемнін В; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; 9-дигідротаксол;

15 діоксаміцин; дифенілспіромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубіцин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфозин; едреколомаб; ефлорнітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерид; аналог естрамустину; агоністи естрогенів; антагоністи естрогенів; етанідазол; етопозиду фосфат; ексеместан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин;

20 флуастерон; флударабін; фтордауноруніцину гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадоліній тексафірин; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори гелатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін; гексаметиленбісацетамід; гіперіцин; ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозин; іломастат; іматиніб (Gleevec®); іміхімод; пептиди-імуностимулятори; інгібітор рецептора інсуліноподібного фактора росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан;

25 йододоксорубіцин; 4-іпомеанол; іроплакт; ірсогладин; ізобенгазол; ізогомогалікондрин В; ітасетрон; джаспалакінолід; кагалалід F; ламеларин-N триацетат; ланреотид; лейнаміцин; ленограстим; лентинану сульфат; лептолстатин; летрозол; інгібуючий лейкоз фактор; лейкоцитарний альфа-інтерферон; лейпролід+естроген+прогестерон; лейпрорелін; левамизол;

30 ліарозол; лінійний аналог поліаміну; ліпофільний дисахаридний пептид; ліпофільні похідні платини; лісоклінамід 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; локсорибін; луртотекан; лутетію тексафірин; лізофілін; літичні пептиди; майтанзин; маностатин А; маримастат; мазопрозол; маспін; інгібітори матрилізину; інгібітори матричної металопротеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназу; метоклопрамід; інгібітор MIF;

35 міфепристон; мілтефозин; міримостим; мітогуазон; метолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксин фактор росту-сапорин фібробластів; мітоксантрон; мофаротен; молграмостин; ербитукс; людський хоріонічний гонадотропін; монофосфорилліпід А + клітинна стінка міобактерій sk; мопідамол; протипухлинний препарат на основі іприту; мікапероксид В; екстракт клітинної стінки мікобактерій; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін;

40 нагрестрип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубіцин; неридронову кислоту; нілутамід; нізаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксидний антиоксидант; нітрулін; облімерсен (Genasense®); O-6-бензилгуанін; октреотид; окиценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; індуктор цитокінів для перорального введення; ормаплатин; озатерон; оксиплатин; оксауноміцин; паклітаксел; аналоги паклітакселу; похідні паклітакселу; палауамін; пальмітоїлризоксин; памідронову кислоту;

45 панакситриол; паноміфен; парабактин; пазелліптин; пегаспаргазу; пелдезин; пентосан полісульфат натрію; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілокарпіну гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазміногену;

50 платиновий комплекс; похідні платини; комплекс платина-триамін; порфімер натрію; порфіроміцин; преднізон; пропіл-біс-акридон; простагландин J2; інгібітори протеасоми; імуномодулятор на основі протеїну А; інгібітор протеїнкінази С; інгібітори протеїнкінази С; мікроалгал; інгібітори протеїн-тирозин-фосфатази; інгібітори фосфорилази пуринових нуклеозидів; пурпурины; піразолоакридин; кон'югат піридоксированого гемоглобіну

55 поліоксіетилену; антагоністи raf; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори фарнезил-протеїнтрансферази ras; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; ретелліптин деметилований; реній Re 186 етидронат; ризоксин; рибозими; ретинамід RII; рогітукин; ромуртид; рохінімекс; рубігінон B1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; саркофітол А; сарграмостим; міметики Sdi 1; семустин; похідний сенесенса інгібітор 1, смислові олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції;

60 сизофіран; собузоксан; борокаптат натрію; фенілацетат натрію; солверол; соматомедин-

зв'язувальний білок; сонермин; спарфозиву кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін; стипіамід; інгібітори стромелізіну; сульфінозин; суперактивний антагоніст вазоактивного кишкового пептиду; сурадисту; сурамін; свайнсонин; талімустин; тамоксифену метіодид; тауromустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; телурапірилій; інгібітори теломерази; темопорфін; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін талібластин; тіокоралін; тромбопоетин; міметик тромбопоетину; тималфазин; агоніст рецептора тимопоетину; тимотринан; тиреоїдний стимулюючий гормон; етилолово етіопурпурин; тирапазамін; титаноцену біхлорид; топсентин; тореміфен; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилюридин; трицирибін; триметрексат; трипторелін; тропизетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убінімекс; інгібуючий фактор росту сечостатевого синуса; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; варіолін B; веларезол; верамін; вердини; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатин стимуламер.

Ще одні другі активні засоби включають, не обмежуючись цим, 2-метоксіестрадіол; теломестатин; індуктори апоптозу клітин множинної мієломи (такі як, наприклад, TRAIL); статини; семаксаніб; циклоспорин; етанерцепт; доксициклін; бортезоміб; облімерсен (Genasense[®]); ремікаде; доцетаксел; целекоксиб; мелфалан; дексаметазон (Decadron[®]); стероїди; гемцитабін; цисплатин; темозоломід; етопозид; циклофосфамід; темодар; карбоплатин; прокарбазин; гліадел; тамоксифен; топотекан; метотрексат; Arisa[®]; таксол; таксотере; фторурацил; лейковорин; іринотекан; кселоду; CPT-11; інтерферон-альфа; пегільований інтерферон-альфа (наприклад, PEG INTRON-A); капецитабін; цисплатин; тіотепу; флударабін; карбоплатин; ліпосомальний даунорубіцин; цитарабін; доцетаксол; паклітаксел; вінбластин; IL-2; GM-CSF; дакарбазин; вінорелбін; золедронову кислоту; пальмітронат; біаксин; бусульфан; преднізон; біфосфонат; триоксид миш'яку; вінкрисдин; доксорубіцин (Doxil[®]); паклітаксел, ганцикловір; адріаміцин; естрамустин натрію фосфат (Emscyt[®]); суліндак і етопозид.

У ще одному варіанті здійснення приклади конкретних других засобів для показань, призначених для лікування, профілактики й контролю, можна знайти в наступних джерелах, які всі в повному об'ємі включені в даний документ для відомо: у патентах США №№ 6281230 і 5635517; у публікаціях патентів США №№ 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228 і 2005/0143344; і в попередній заявці на патент США №60/631870.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю болю, включають, не обмежуючись цим, звичайні лікарські препарати для лікування або профілактики болю, такі як антидепресанти; протисудомні засоби; гіпотензивні препарати; анксиолітики; блокатори кальцієвих каналів; м'язові релаксанти; ненаркотичні анальгетики; опіоїдні анальгетики; протизапальні препарати; інгібітори COX-2; імуномодулятори; агоністи або антагоністи альфа-адренергічних рецепторів; імуносупресори; кортикостероїди; терапію гіпербаричним киснем; кетамін; інші анестетики; антагоністи NMDA і інші лікарські препарати, наведені, наприклад, в Physician's Desk Reference, 2003. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, ацетилсаліцилову кислоту (Aspirin[®]); целекоксиб (Celebrex[®]); Enbrel[®]; кетамін; габапентин (Neurontin[®]); фенітоїн (Dilantin[®]); карбамазепин (Tegretol[®]); окскарбазепин (Trileptal[®]); вальпроєву кислоту (Depakene[®]); морфіну сульфат; гідроморфон; преднізон; гризеофульвін; пентоній; алендронат; дифенгідрамід; гуанетидин; кеторолак (Acular[®]); тирокальцитонін; диметилсульфоксид (ДМСО); клонідин (Catapress[®]); бретилій; кетансерин; резерпін; дроперидол; атропін; фентоламін; бупівакаїн; лідокаїн; ацетамінофен; норттриптилін (Pamelor[®]); амітриптилін (Elavil[®]); іміпрамін (Tofranil[®]); доксерін (Sinequan[®]); клопіпрамін (Anafranil[®]); флуоксетин (Prozac[®]); сертралін (Zoloft[®]); напроксен; нефазодон (Serzone[®]); венлафаксин (Effexor[®]); тразодон (Desyrel[®]); бупропіон (Wellbutrin[®]); мексилетин; ніфедипін; пропранолол; трамадол; ламотригін; віокс; зиконотид; кетамін; декстрометорфан; бензодіазепіни; баклофен; тизанідин і феноксифензамін.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю макулярної дегенерації й пов'язаних синдромів, включають, не обмежуючись цим, стероїд; світловий сенсibilізатор; інтегрин; антиоксидант; інтерферон; похідну ксантину; гормон росту; нейротрофічний фактор; регулятор неоваскуляризації; анти-VEGF-антитіло; простагландин; антибіотик; фітоестроген; протизапальний препарат або препарат, інгібуючий ангиогенез, або їхню комбінацію. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, вертепорфін; пурлітин; ангиостатичний стероїд; rhuFab; інтерферон-2α; пентоксифілін; етіопурпурин олова; мотексафин; люцентис; лутетій; 9-фтор-11,21-дигідрокси-16,17-1-метилетилідинбіс(окси)прегна-1,4-дієен-3,20-діон; латанопрост (дивися патент США №6225348); тетрациклін і його похідні; рифаміцин і його похідні; макроліди, метронідазол

(патенти США №№ 6218369 і 6015803); геністеїн; геністин; 6'-O-Mal геністин; 6'-O-Ac геністин; даїдзин; 6'-O-Mal даїдзин; 6'-O-Ac даїдзин; гліцитеїн; гліцитин; 6'-O-Mal гліцитин; біоханін А; формононетин (патент США №6001368); триамцинолону ацетомід; дексаметазон (патент США №5770589); талідомід; глутатіон (патент США №5632984); основний фактор росту фібробластів (bFGF); трансформуючий фактор росту b (TGF-b); нейротрофічний фактор мозку (BDNF); активатор плазміногену фактор типу 2 (PAI-2); EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals); LY333531 (Eli Lilly); міравант і імплант RETISERT (Bausch&Lomb). Всі джерела, цитовані в даному документі, у повному об'ємі включені для відома.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю хвороб шкіри, включають, не обмежуючись цим, кератолітики; ретиноїди; α -оксикислоти; антибіотики; колаген; ботуліністичні токсини; інтерферон; стероїди й імуномодулятори. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, 5-фторурацил; мазопросол; трихлороцтову кислоту; саліцилову кислоту; молочну кислоту; лактат амонію; сечовину; третиноїн; ізотретиноїн; антибіотики; колаген; ботуліністичні токсини; інтерферон; кортикостероїди; трансретиноєву кислоту й колагени, такі як плацентарний колаген людини; плацентарний колаген тварин; дерматоген; алодерм; фасція; циметру; аутологен; зидерм; зипласт; резопласт і ізолаген.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю легеневої гіпертензії й пов'язаних порушень, включають, не обмежуючись цим, антикоагулянти; діуретики; серцеві глікозиди; блокатори кальцієвих каналів; вазодилататори; аналоги простагліну; антагоністи ендотеліну; інгібітори фосфодіестерази (наприклад, інгібітори PDE V); інгібітори ендонуклеази; препарати, що знижують вміст ліпідів; інгібітори тромбосану й інші лікарські препарати, про які відомо, що вони знижують легеневий артеріальний тиск. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, варфарин (Coumadin[®]); діуретик; серцевий глікозид; дигоксин-кисень; дилтіазем; ніфедипін; вазодилататор, такий як простаглілін (наприклад, простаглілін I2 (PGI₂)); епопростенол (EPO, Floran[®]); трептостиніл (Remodulin[®]); оксид азоту (NO); бозентан (Tracleer[®]); амлодипін; епопростенол (Floran[®]); трептостиніл (Remodulin[®]); простаглілін; тадалафил (Cialis[®]); симвастатин (Zocor[®]); омапатрилат (Vanlev[®]); ірбесартан (Avapro[®]); правастатин (Pravachol[®]); дигоксин; L-аргінін; ілопрост; бетапрост і силденафіл (Viagra[®]).

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю захворювань, викликаних впливом азбесту, включають, не обмежуючись цим, антрациклін; платину; алкілюючий агент; облімерсен (Genasense[®]); цисплатину; циклофосфамід; темодар; карбоплатин; прокарбазин; гліадел; тамоксифен; топотекан; метотрексат; таксотере; іринотекан; капецитабін; цисплатин; тіотепу; флударабін; карбоплатин; ліпосомальний даунорубіцин; цитарабін; доцетаксел; паклітаксел; вінбластин; IL-2; GM-CSF; дакарбазин; вінорелбін; золедронову кислоту; пальмітонат; біаксин; бусульфан; преднізон; бісфосфонат; триоксид миш'яку; вінкрістин; доксорубіцин (Doxil[®]); паклітаксел; ганцикловір; адіаміцин; блеомицин; гуалуронідазу; мітоцин С; мепакрин; тіотепу; тетрациклін і гемцитабін.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю паразитарних захворювань, включають, не обмежуючись цим, хлорхін; хінін; хінідин; піриметамін; сульфадіазин; доксициклін; кліндаміцин; мефлохін; галофантрин; примахін; гідроксихлорхін; прогуаніл; атоквон; азитроміцин; сурамін; пентамідин; меларсопрол; ніфуртимокс; амфотерецин В; похідні п'ятивалентної сурми (наприклад, стибоглюкоранту натрію); інтерферон-гама; інтраконазол; комбінацію недіючі промастиготи й BCG, лейковорин; кортикостероїди; сульфонамід; спіраміцин; IgG (серологія); триметоприм і сульфаметоксазол.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю імунодефіцитів, включають, не обмежуючись цим, антибіотики (у терапевтичних або профілактичних цілях), такі як, не обмежуючись цим, ампіцилін, тетрациклін, пеніцилін, цефалоспорины, стрептоміцин, канаміцин і еритроміцин; противірусні препарати, такі як, не обмежуючись цим, амантадин, римантадин, ацикловір і рибавірин; імуноглобулін; плазму; імуностимулятори, такі як левамизол і ізопрінозин; біологічні препарати, такі як, не обмежуючись цим, гаммаглобулін, фактор перенесення, інтерлейкіни й інтерферони; гормони, такі як, не обмежуючись цим, гормон тимусу; і інші імунологічні препарати, такі як, не обмежуючись цим, стимулятори В-клітин (наприклад, BAFF/BlyS); цитокіни (наприклад, IL-2, IL-4 і IL-5); фактори росту (наприклад, TGF- α); антитіла (наприклад, анти-CD 40-антитіла й IgM); олігонуклеотиди, що містять неметиловані CpG мотиви, і вакцини (наприклад, вірусні вакцини й вакцини на основі пухлинних пептидів).

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю розладів ЦНС, включають, не обмежуючись цим, опіоїди; агоніст або антагоніст

допаміну, такий як, не обмежуючись цим, леводопа, L-DOPA, кокаїн, α-метилтирозин, резерпін, тетрабензатин, бензотропін, паргелін, фенодолпама мезилат, каберголін, праміпексола дигідрохлорид, ропінол, амантадину гідрохлорид, селегіліну гідрохлорид, карбидопа, перголід мезилат, синемет CR і симметрел; інгібітор MAO, такий як, не обмежуючись цим, іпроніазид, клоргелін, фенелзін і ізокарбоксамід; інгібітор COMT, такий як, не обмежуючись цим, толкапон і ентакапон; інгібітор холінестерази, такий як, не обмежуючись цим, фізостигміну салілат, фізостигміну сульфат, фізостигміну бромід, меостигміну бромід, неостигміну метилсульфат, амбеноніму хлорид, едрофоній хлорид, такрин, палідоксину хлорид, обідоксиму хлорид, тримедоксиму бромід, діацетилмоноксим, едрофоній, піридостигмін і демекарій; протизапальний препарат, такий як, не обмежуючись цим, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозін, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, імуноглобулін Rho-D, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіопрін, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунісал, салсат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозін, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипін, амінопін, апазон, зилейтон, ауротіоглюкозу, тіомалат золота й натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон або бетаметазон, і інші глюкокортикоїди; і протиблювотні препарати, такі як, не обмежуючись цим, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламін, алізапрід, азасетрон, бензхінамід, бітанаутин, бромоприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металлатал, метопімазин, набілон, оксипендил, піпамазин, скополамін, сульпірид, тетрагідрканабінол, тіетилперазин, тіопроперазин, тропісетрон і їхні комбінації.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю ушкоджень ЦНС і пов'язаних синдромів, включають, не обмежуючись цим, імуномодулятори; імуносупресори; гіпотензивні препарати; протисудомні препарати; фібринолітичні засоби; антитромбоцитарні засоби; антипсихотики; антидепресанти; бензодіазепіни; буспірон; амантадин і інші відомі й традиційні препарати, які застосовують у пацієнтів із травмою/ушкодженням ЦНС і близькими синдромами. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, стероїди (наприклад, глюкокортикоїди, такі як, не обмежуючись цим, метилпреднізолон, дексаметазон і бетаметазон); протизапальний препарат, включаючи, не обмежуючись цим, напроксен натрію, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозін, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, імуноглобулін Rho-D, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіопрін, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунізал, салсат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозін, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипін, амінопін, апазон, зилейтон, ауротіоглюкозу, тіомалат золота і натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон або бетаметазон; аналог cAMP, включаючи, не обмежуючись цим, db-cAMP; засіб, що включає метилфенідат, що містить l-треометилфенідат, d-треометилфенідат, dl-треометилфенідат, l-еритрометилфенідат, d-еритрометилфенідат, dl-еритрометилфенідат і їхні комбінації; і діуретик, такий як, не обмежуючись цим, маніт, фуросемід, гліцерин і сечовину.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю порушень сну й пов'язаних синдромів, включають, не обмежуючись цим, трициклічний антидепресант; вибірково інгібітор захоплення серотоніну; антиепілептичний препарат (габапентин, прегабалін, карбамазепин, окскарбазепин, левітирацетам, топірамат); антиаритмічний засіб; блокатор натрієвих каналів; селективний інгібітор медіаторів запалення; опіоїдний засіб; другий імуномодулятор; комбінований препарат і інші відомі й традиційні препарати, які застосовують для лікування сну. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, нейронтин; оксиконтин; морфін; топірамат; амітриптилін; нортриптилін; карбамазепин; леводопа; L-DOPA; кокаїн; α-метилтирозин; резерпін; тетрабензаїн; бензотропін; паргелін; фенодолпама мезилат; каберголін; праміпексолу дигідрохлорид; ропінол; амантадину гідрохлорид; селегіліну гідрохлорид; карбидопа; перголід мезилат; синемет CR;

симметрел; іпроніазид; клоргілін; фенелзин і ізокарбоксазид; толкапон; ентакапон; фізостигміну салікат; фізостигміну сульфат; фізостигміну бромід; меостигміну бромід; неостигміну метилсаліцилат; амбеноніну хлорид; едрофоній хлорид; такрин; палідоксину хлорид; обідоксиму хлорид; тримедоксиму бромід; діацетилмоноксим; ендروفоній; піридостигмін і демекарій; напроксен натрію; диклофенак натрію; диклофенак калію; цефекоксиб; суліндак; оксапрозин; дифлунізал; етодолак; мелоксикам; ібупрофен; кетопрофен; набуметон; рефекоксиб; метотрексат; лефлуномід; сульфасалазин; солі золота; імунноглобулін Rho-D; микофенілат мофетил; циклоспорин; азатіоприн; такролімус; базиліксимаб; даклізумаб; саліцилову кислоту; ацетилсаліцилову кислоту; метилсаліцилат; дифлунісал; салсалат; олсалазин; сульфасалазин; ацетамінофен; індометацин; суліндак; мефенамову кислоту; меклофенамат натрію; толметин; кеторолак; диклофенак; флурбінпрофен; оксапрозин; піроксикам; мелоксикам; ампіроксикам; дроксикам; півоксикам; теноксикам; фенілбутазон; оксифенбутазон; антипирин; амінопирин; апазон; зилейтон; ауротиоглюкозу; тіомалат золота натрію; ауранофін; метотрексат; колхіцин; алопуринол; пробенецид; сульфінпіразон і бензбромарон або бетаметазон і інші глюкокортикоїди; метоклопромід; домперидон; прохлорперазин; прометазин; хлорпромазин; триметобензамід; ондансетрон; гранісетрон; гідроксизин; ацетиллейцин моноетаноламін; алізаприд; азасетрон; бензхінамід; біетанутин; бромоприд; буклізин; клепоприд; циклізин; дименгідринат; дифенідол; доласетрон; меклізин; металлатал; метопімазин; набілон; оксипендил; піпамазин; скополамін; сульпірид; тетрагідроканабінол; тіетилперазин; тіопроперазин; тропісетрон і їхні комбінації.

Приклади других активних засобів, які можна використовувати для лікування, профілактики й контролю гемоглобінопатії й пов'язаних порушень, включають, не обмежуючись цим, інтерлейкіни, такі як IL-2 (включаючи рекомбінантний IL-II ("rIL2") і канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 і IL-18; інтерферони, такі як інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1а й інтерферон гама-1b; і G-CSF; гідроксисечовину; бутирати або похідні бутиратів; оксид азоту; гідроксисечовину; HEMOXINTM (NIPRISANTM; дивися патент США №5800819); антагоністи каналів Gardos, такі як клотримазол або похідні триарилметану; дефероксамін; протеїн C; і переливання крові або кровозамінники, такі як HemospanTM або HemospanTM PS (Sangart).

4.2. Спосіб одержання лікарських форм

Лікарські форми, розкриті в даному документі, можна приготувати будь-якими способами, звичайно застосовуваними у фармацевтиці, але всі способи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з наповнювачем, що включає один або більше необхідних інгредієнтів. У загальному композиції готують змішанням до однорідної маси (наприклад, прямим змішуванням) активного інгредієнта з рідкими наповнювачами або дрібно подрібненими твердими наповнювачами, або обома разом, і потім, при необхідності, додаванням продукту бажаної форми (наприклад, пресуванням, таким як вальцьове пресування). Якщо бажано, то таблетки можна покрити оболонками з використанням стандартних способів, у яких застосовуються водні або неводні рідини.

Лікарську форму, розкриту в даному документі, можна приготувати пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна одержати з використанням прийнятного апарата пресуванням активного інгредієнта в сипкій формі, такій як порошок або гранули, необов'язково в суміші з наповнювачем, зазначеним вище, і/або поверхнево-активною або диспергуючою речовиною. Формовані таблетки можна приготувати формуванням суміші порошкоподібної сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем, на прийнятному апараті. Інкапсулювання лікарських форм, описаних у даному документі, можна провести з використанням капсул з метилцелюлози, альгінату натрію або желатину.

У деяких варіантах здійснення активні інгредієнти й наповнювачі піддають прямому змішуванню й наповнюють сумішшю, наприклад, капсули, або безпосередньо пресують її в таблетки. У деяких випадках прямо змішана лікарська форма може бути більш переважною в порівнянні із пресованою (наприклад, отриманою з використанням вальцьового пресування), оскільки пряме змішування може знизити або навіть повністю усунути негативні для здоров'я ефекти, причиною яких можуть бути аерозольні частинки інгредієнтів, що утворюються у виробництві з використанням пресування.

У деяких випадках композиції, отримані прямим змішуванням, можуть мати переваги, оскільки для них необхідна тільки одна стадія змішування активного інгредієнта й наповнювачів перед формуляцією у кінцеву лікарську форму, наприклад, таблетку або капсулу. Це може знизити до мінімуму утворення аерозольних частинок або пилу, у той час як для вальцьового пресування характерне утворення пилу. У процесі вальцьового пресування пресований

матеріал часто подрібнюють до більш дрібних частинок для наступної обробки. При подрібнюванні можуть утворитися більші кількості аерозольних частинок, оскільки метою даної стадії виробництва є зменшення розміру частинок. Потім подрібнений матеріал змішують із іншими інгредієнтами перед готуванням кінцевої лікарської форми.

Для деяких активних інгредієнтів, зокрема, сполук з низькою розчинністю, розмір частинок активного інгредієнта зменшують до розміру частинок дрібного порошку з метою підвищення швидкості солюбілізації активного інгредієнта. Підвищення швидкості солюбілізації часто є необхідним для ефективного усмоктування активного інгредієнта в шлунково-кишковому тракті. Однак для того, щоб дрібні порошки можна було піддати прямому змішуванню й завантажити в капсули, переважно наповнювачі повинні додати деякі характеристики, які роблять інгредієнти прийнятними для прямого змішування. Приклади таких характеристик включають, не обмежуючись цим, прийнятну сипкість. Отже, в одному варіанті здійснення розкривається застосування й композиції, що містять наповнювачі, які можуть забезпечити характеристики, що роблять отриману суміш прийнятною для прямого змішування, наприклад, гарну сипкість.

4.2.1. Скринінг

Спосіб одержання фармацевтичних композицій за винаходом переважно включає скринінг активного інгредієнта й наповнювача(ів). В одному варіанті здійснення активний інгредієнт просівають через сито з отворами розміром приблизно від 200 до 750 мкм. У ще одному варіанті здійснення активний інгредієнт просівають через сито з отворами розміром приблизно від 200 до 400 мкм. У ще одному варіанті здійснення активний інгредієнт просівають через сито з отворами розміром приблизно від 300 до 400 мкм. Залежно від використовуваного наповнювача(ів) отвору сита можуть відрізнятися. Наприклад, розпушувачі й зв'язувальні речовини просівають через отвори розміром приблизно від 430 до 750 мкм, приблизно від 600 до 720 мкм або приблизно 710 мкм. Як правило, мастильні речовини просівають через більш дрібні отвори, наприклад, розміром приблизно від 150 до 250 мкм. В одному варіанті здійснення мастильну речовину, просівають через сито з отворами розміром приблизно 210 мкм.

4.2.2. Попереднє змішування

Після просівання інгредієнтів наповнювач і активний інгредієнт змішують у змішувачі з дифузійним механізмом. В одному варіанті здійснення час змішування знаходиться в межах приблизно від 1 хв до приблизно 50 хв, приблизно від 5 хв до приблизно 45 хв, приблизно від 10 хв до приблизно 40 хв або приблизно від 10 хв до приблизно 25 хв. У ще одному варіанті здійснення час змішування становить приблизно 15 хв.

У тому випадку, коли використовують більше ніж один наповнювач, то наповнювачі можна змішати в барабанному змішувачі протягом приблизно від 1 хв. до приблизно 20 хв. або приблизно від 5 хв. до приблизно 10 хв. перед змішуванням з активним інгредієнтом.

4.2.3. Вальцюве пресування

В одному варіанті здійснення попередню суміш можна необов'язково пропустити через вальцювий прес із молотковим млином, приєднаним до розвантажувального механізму преса.

4.2.4. Кінцева суміш

У тому випадку, коли використовують мастильну речовину, наприклад, стеарилфумарат натрію, то мастильну речовину змішують із попередньою сумішшю наприкінці способу з одержанням кінцевої композиції. Дане додаткове змішування проводять протягом приблизно від 1 хв. до приблизно 10 хв. або приблизно від 3 хв. до приблизно 5 хв.

4.2.5. Інкапсулювання

Потім суміш, призначену для формуляції, інкапсулюють в оболонку капсул бажаного розміру з використанням, наприклад, апарата для заповнення капсул або роторного преса для виготовлення таблеток.

4.3. Набори

Також забезпечуються фармацевтичні упаковки або набори, що містять фармацевтичні композиції або лікарські форми, розкриті в даному документі. Приклад набору містить повідомлення у формі, запропонованій урядовою організацією, що регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних або біологічних продуктів, де в даному повідомленні приводиться дозвіл організації на виробництво, застосування або продаж для лікування людей.

4.4. Способи лікування, профілактики й контролю

Розкриваються способи лікування, профілактики і/або контролю деяких захворювань або порушень із використанням препаративних форм, композицій і/або лікарських форм, розкритих у даному документі.

Приклади захворювань і порушень включають, не обмежуючись цим, рак, розлади, асоційовані з ангіогенезом, біль, включаючи, не обмежуючись цим, комплексний регіонарний больовий синдром ("CRPS"), макулярну дегенерацію ("MD") і пов'язані синдроми, захворювання

шкіри, захворювання, викликані впливом азбесту, паразитарні захворювання, імунodefіцити, розлади ЦНС, ушкодження ЦНС, атеросклероз і пов'язані порушення, розлад сну й пов'язані порушення, гемоглобінопатію й пов'язані порушення (наприклад, анемію), пов'язані з TNF α порушення, і інші різні захворювання й розлади.

Приклади злоякісних захворювань і передзлоякісних станів включають, не обмежуючись цим, описані в патентах США №№ 6281230 і 5635517, Muller et al.; у різних публікаціях патентів США, Zeldis, включаючи публікації 2004/0220144A1, опубліковану 4 листопада 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, опубліковану 12 лютого 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); і 2004/0087546, опубліковану 6 травня 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Приклади також включають захворювання, описані в міжнародній заявці WO 2004/103274, опублікованої 2 грудня 2004. Всі ці джерела в повному об'ємі включені в даний документ для відомо.

Деякі приклади злоякісного захворювання включають, не обмежуючись цим, рак шкіри, такий як меланома; лімфатичного вузла; молочної залози; шийки матки; органів шлунково-кишкового тракту; легенів; яєчників; передміхурової залози; ободової кишки; прямої кишки; ротової порожнини; мозку; голови й шиї; горла; яєчка; нирок; підшлункової залози; кісток; селезінки; печінки; сечового міхура; гортані; носових шляхів; і пов'язані зі СНІДом злоякісні захворювання. Сполуки також є придатними для лікування злоякісних захворювань крові й кісткового мозку, таких як множинна міелома й гострий і хронічний лейкози, наприклад, лімфобластний, мієлогенний, лімфоцитарний і мієлоцитарний лейкози. Сполуки, розкриті в даному документі, можна використовувати для лікування, профілактики або контролю первинних або метастатичних пухлин.

Інші злоякісні захворювання включають, не обмежуючись цим, злоякісне захворювання на пізніх стадіях; амілоїдоз; нейробластоми; мєнінгіоми; гемангіоперицитому; множинні метастази в мозок; мультиформну гліобластоми; гліобластоми; гліому стовбура мозку; злоякісну пухлину мозку з несприятливим прогнозом; злоякісну гліому; рецидивуючу злоякісну гліому; анапластичну астроцитому; анапластичну олігодендрогліому; нейроендокринну пухлину; колоректальний рак з поширеністю C&D по Dukes; неоперабельну колоректальну карциному; метастатичну гепатоцелюлярну карциному; саркому Капоші; гострий мієлобластний лейкоз; хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL); лімфому Ходжкіна; неходжкінську лімфому; шкірну Т-клітинну лімфому; шкірну В-клітинну лімфому; дифузійну В-клітинну крупноклітинну лімфому; фолікулярну лімфому низького ступеня злоякісності; метастатичну меланому (локалізовану меланому, включаючи, не обмежуючись цим, окулярну меланому); злоякісну мезотеліому; злоякісну мезотеліому із плевральною ефузією; перитонеальну карциному; папілярну серозну карциному; гінекологічну саркому; саркому м'яких тканин; склеродерму; шкірний васкуліт; гістіоцитоз із клітин Лангерганса; лейоміосаркому; прогресуючу осифікуючу фібродисплазію; нечутливу до гормонів злоякісну пухлину передміхурової залози; операбельну саркому м'яких тканин з високим ризиком; неоперабельну гепатоцелюлярну карциному; макроглобулінемію Вальденстрома; в'ялу мієлому; в'ялотекучу мієлому; рак фаллопіїєвих труб; андрогеннезалежний рак передміхурової залози; андрогензалежний неметастатичний рак передміхурової залози на IV стадії; гормоннезалежний рак передміхурової залози; нечутливий до хіміотерапії рак передміхурової залози; папілярну карциному щитовидної залози; фолікулярну карциному щитовидної залози; медулярну карциному щитовидної залози й лейоміому. У конкретному варіанті здійснення злоякісна пухлина є метастатичною. У ще одному варіанті здійснення злоякісна пухлина є стійкою або резистентною до хіміотерапії або променевої терапії.

В одному варіанті здійснення захворювання або порушення являють собою різні форми лейкозів, такі як хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлоцитарний лейкоз; гострий лімфобластний лейкоз; гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз, включаючи, не обмежуючись цим, лейкози, які є рецидивуючими, рефратерними або резистентними, які розкриті в публікації патенту США №2006/0030594, опублікованій 9 лютого 2006 року, що включена в даний документ для відомо.

Термін "лейкоз" стосується злоякісних новоутворень кровотворних тканин. Лейкози включають, не обмежуючись цим, хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлоцитарний лейкоз; гострий лімфобластний лейкоз; гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз. Лейкоз може бути рецидивуючим, рефратерним або резистентним до звичайної хіміотерапії. Термін "рецидивуючий" стосується випадків, коли пацієнти, у яких мала місце ремісія лейкозу після терапії, відбувається рецидив росту лейкозних клітин у кістковому мозку й зниження кількості нормальних клітин у крові. Термін "рефрактерний або резистентний"

стосується випадків, коли в пацієнтів навіть після інтенсивної терапії зберігаються залишкові лейкозні клітки в кістковому мозку.

У ще одному варіанті здійснення захворювання або порушення являють собою різні типи лімфом, включаючи неходжкінську лімфому (NHL). Термін "лімфома" стосується гетерогенної групи новоутворень, що походять з ретикулоендотеліальної і лімфатичної систем. "NHL" стосується злоякісної моноклональної проліферації лімфоїдних клітин в імунній системі, включаючи лімфатичні вузли, кістковий мозок, селезінку, печінку й шлунково-кишковий тракт. Приклади NHL включають, не обмежуючись цим, лімфому із клітин мантийної зони (MCL), лімфоцитарну лімфому із проміжним ступенем диференціювання, проміжну лімфоцитарну лімфому (ILL), дифузійну слабкодиференційовану лімфоцитарну лімфому (PDL), центроцитарну лімфому; дифузійну дрібноклітинну лімфому із розщепленими ядрами (DSCCL); фолікулярну лімфому, і будь-який тип лімфом із клітин мантийної зони, які можна виявити під мікроскопом (нодулярну, дифузійну, баластну й лімфому із клітин мантийної зони).

Приклади захворювань і порушень, асоційованих з або що характеризуються, небажаним ангіогенезом, включають, не обмежуючись цим, запальні захворювання; аутоімунні захворювання; вірусні захворювання; спадкоємні захворювання; алергенні захворювання; бактеріальні захворювання; неовакуляризацію око; хороїдальну неовакуляризацію; неовакуляризацію сітківки й рубеоз (неовакуляризація кута передньої камери ока). Конкретні приклади захворювань і порушень, асоційованих з або які характеризуються небажаним ангіогенезом, включають, не обмежуючись цим, артрит; ендометріоз; хворобу Крона; серцеву недостатність; серцеву недостатність на пізніх стадіях захворювання; порушення функції нирок; ендотоксемию; токсичний шок; остеоартрит; ретровірусну інфекцію; виснаження; менінгіт; викликаний діоксидом кремнію фіброз; викликаний азбестом фіброз; ветеринарне захворювання; гіперкальцемию в результаті раку; інсульт; циркуляторний шок; періодонтит; гінгівіт; макроцитарну анемію; рефрактерну анемію й 5 q-делеційний синдром.

Приклади болю включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2005/0203142, опублікованій 15 вересня 2005 року, що включена в даний документ для відомо. Конкретні приклади болю включають, не обмежуючись цим, ноцицептивний біль; нейропатичний біль; змішаний біль із ноцицептивного і нейропатичного болю; вісцеральний біль; мігрень; головний біль і післяопераційний біль.

Приклади ноцицептивного болю включають, не обмежуючись цим, біль, пов'язаний з хімічним або термічним опіком; порізами на шкірі; остеоартритом; ревматоїдним артритом; тендонітом, і міофасціальний біль.

Приклади нейропатичного болю включають, не обмежуючись цим, CRPS типу I; CRPS типу II; рефлекторну симпатичну дистрофію (RSD); рефлекторну нейроваскулярну дистрофію; рефлекторну дистрофію; симпатичний біль, що зберігається; каузалгію; атрофію кісток Судека; алгонейродистрофію; синдром плече-рука; посттравматичну дистрофію; невралгію трійчастого нерва; постгерпетичну невралгію; біль, пов'язаний з раком; фантомний біль у кінцівках; фіброрміалгію; синдром хронічної втоми; біль при травмі спинного мозку; центральний постінсультний біль; радикулопатію; дрифтер нейропатію; постінсультний біль; нейропатію при сифілісі й інші хворобливі нейропатичні стани, такі як викликані лікарськими препаратами, такими як вінкристин і велкаде.

У тому розумінні, у якому в даному документі, використовуються терміни "комплексний регіонарний больовий синдром", "CRPS" і "CRPS і пов'язані синдроми", вони означають хронічний больовий синдром, що характеризується одним або більше з наступних: болем, спонтанним або індукованим, включаючи алодинію (больова реакція на стимул, що звичайно не є болісною) і гіпералгезію (сильна реакція на стимул, що звичайно є тільки слабкоболісною); біль, який є диспропорційним на подію, що його викликала (наприклад, сильний біль протягом багатьох років після розтягання гомілковостопного суглоба); регіональний біль, що не обмежується по ходу одного периферичного нерва й автономну дисрегуляцію (наприклад, набряк, зміна кровотоку й гіпергідроз), асоційований із трофічними змінами шкіри (аномалії росту волосся й нігтів і шкірні виразки).

Приклади MD і пов'язаних синдромів включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2004/0091455, опублікованій 13 травня 2004 року, що включена в даний документ для відомо. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, атрофічну (суху) MD; ексудативну (вологу) MD; вікову макулопатію (ARM); хороїдальну неовакуляризацію (CNVM); відшарування пігментного епітелію сітківки (PED) і атрофію пігментного епітелію сітківки (RPE).

Приклади шкірних захворювань включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2005/0214328A1, опублікованій 29 вересня 2005 року, що включена в даний

документ для відома. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, кератози й пов'язані симптоми; захворювання шкіри й порушення, що характеризуються підвищеним ростом епідермісу; вугри й зморшки.

У тому розумінні, у якому в даному документі, використовується термін "кератоз", він стосується будь-якої ділянки ураження в епідермісі, що характеризується обмеженим підвищеним ростом рогового шару, включаючи, не обмежуючись цим, актинічний кератоз; себореїчний кератоз; кератоакантому; фолікулярний кератоз (хвороба Дар'є); інвертований фолікулярний кератоз; долонно-підшовну кератодерму (РРК, кератоз долонь і стоп); кератоз повік і штукатурний кератоз. Термін "актинічний кератоз" також стосується старечого кератозу; сенільного кератозу; старечих бородавок; старечих плоских бородавок; сонячного кератозу; кератодерми або кератоми. Термін "себореїчний кератоз" також стосується себореїчних бородавок; старечих бородавок або базальноклітинної папіломи. Для кератозу характерні наступні симптоми: грубий зовнішній вигляд, лускаті, еритематозні папули, бляшки, спікули або вузлики на відкритих поверхнях (наприклад, обличчі, руках, вухах, шиї, ногах і грудях), розростання кератину, що належить до рогових кератом, гіперкератоз, телеангіектазія, еластоз, пігментовані висипання, акантоз, паракератоз, дискератози, папіломатоз, гіперпігментація базальних клітин епідермісу, клітинна атипія, мітотичні фігури, аномальна клітинна адгезія, щільні запальні інфільтрати й невеликий відсоток плоскоклітинних карцином.

Приклади хвороб шкіри або порушень, що характеризуються підвищеним ростом епідермісу, включають, не обмежуючись цим, будь-які стани, захворювання або порушення, що характеризуються розростанням епідермісу, включаючи, не обмежуючись цим, інфекції, викликані вірусом папіломи; арсенікальні кератози; симптом Лесера-Трелата; бородавчасту дискератому (WD); пучкоподібне волосся (TS); варіабельну еритрокератодермію (ЕКВ); іхтіоз плода (іхтіоз Арлекіна); уроджену вузлуватість пальців; шкірну меланоакантому; порокератоз; псоріаз; плоскоклітинну карциному; зливний і ретикулярний папіломатоз (CRP); м'які бородавки; рогову кератому; хворобу Коудена (синдром множинної гамартоми); папульозний дерматоз негрів (DPN); епідермальний невус (ENS); іхтіоз вульгарний; молюск контагіозний; вузлувате пруріго й чорний акантоз (AN).

Приклади захворювань легенів включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2005/0239842A1, опублікованій 27 жовтня 2005 року, яка включена в даний документ для відома. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, легеневу гіпертензію й пов'язані порушення. Приклади легеневої гіпертензії й пов'язаних порушень включають, не обмежуючись цим, первинну легеневу гіпертензію (РРН); вторинну легеневу гіпертензію (СПН); сімейну форму РРН; спорадичну РРН; прекапілярну легеневу гіпертензію; артеріальну гіпертензію (РАН); легеневу артеріальну гіпертензію; ідіоматичну артеріальну гіпертензію; тромботичну легеневу артеріопатію (ТРА); плексогенну легеневу артеріопатію; легеневу гіпертензію функціонального класу I-IV і легеневу гіпертензію, асоційовану, зв'язану або вторинну дисфункції лівого шлуночка; хворобу мітрального клапана; констриктивний перикардит; стеноз аорти; кардіоміопатію; медіастинальний фіброз; аномальний легенево-венозний дренаж; венооклюзивне захворювання легенів; колагенове судинне захворювання; застійну хворобу серця; ВІЛ-інфекцію; вплив лікарських препаратів і токсинів, таких як фенфлураміни; застійну хворобу серця; легенево-венозну гіпертензію; хронічне обструктивне захворювання легенів; інтерстиціальне захворювання легенів; розлад сну, пов'язаний з порушенням дихання; альвеолярну гіповентиляцію; тривалий вплив високогірних умов; захворювання легенів у немовлят; альвеолярно-капілярну дисплазію; хворобу серповидних еритроцитів; інші порушення коагуляції; хронічну тромбоемболію; сполучнотканинне захворювання; вовчак, включаючи системний й шкірний вовчак; шистосомоз; саркоїдоз або легеневий капілярний гемангіоматоз.

Приклади захворювань, викликаних впливом азбесту, включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2005/0100529, опублікованій 12 травня 2005 року, яка включена в даний документ для відома. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, мезотеліому; азбестоз; злоякісну плевральну ефузію; доброякісну плевральну ефузію; плевральні бляшки; плевральне ущільнення; дифузійне плевральне ущільнення; округлий ателектаз; фіброзні маси й рак легенів.

Приклади паразитарних захворювань включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2006/0154880, опублікованій 13 липня 2006 року, яка включена в даний документ для відома. Паразитарні захворювання включають захворювання й порушення, викликані внутрішньоклітинними паразитами людини, такими як, не обмежуючись цим, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E.*

histolytica, I. belli, S. mansonii, S. haematobium, Trypanosoma ssp., Toxoplasma ssp. і O. volvulus. Також включаються інші захворювання й порушення, викликані внутрішньоклітинними паразитами тварин, такі як, не обмежуючись цим, Babesia bovis, Babesia canis, Babesia gibsoni, Besnoitia darlingi, Cytauxzoon felis, Eimeria ssp., Hammondia ssp. і Theileria ssp. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, малярію; бабезіоз; трипаносомоз; лейшманіоз; токсоплазмоз; менінгоенцефаліт; кератит; амебіаз; гіардіаз; криптоспоридіоз; ізоспорооз; циклоспороз; мікроспорооз; аскаридоз; трихоцефалез; анкілостомоз; стронгільоз; токсикароз; трихінельоз; лімфатичний філяріоз; онхоцеркоз; філяріоз; шистосомоз і дерматит, викликаний шистосомами, що паразитують у тварин.

Приклади імунодефіцитів включають, не обмежуючись цим, описані в заявці на патент США №11/289723, поданій 30 листопада 2005 року. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, недостатність аденозиндеамінази; дефіцит антитіл з нормальним або підвищеним рівнем Ig; атаксію-тенлангіктазію; непідтверджений лімфоцитарний синдром; загальна варіабельну імунодефіцит; Ig-недостатність із гіпер-IgM; делеції важкого ланцюга Ig; недостатність IgA; імунодефіцит з тимоною; ретикулярний дисгенез; синдром Незелофа; селективну недостатність субкласу IgG; тимчасову гіпогаммаглобулінемію немовляти; синдром Віскотта-Алдріха; Х-зчеплену агаммаглобулінемію; Х-зчеплений тяжкий комбінований імунодефіцит.

Приклади розладів ЦНС включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2005/0143344, опублікованій 30 червня 2005 року. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, аміотрофічний бічний склероз; хворобу Альцгеймера; хворобу Паркінсона; хворобу Гантінгтона; розсіяний склероз, інші нейроімунологічні розлади, такі як синдром Туретта; делерій; або незначні порушення у свідомості, які мають місце протягом короткого періоду часу, і амнезію, або незначні порушення пам'яті, що мають місце при відсутності інших порушень центральної нервової системи.

Приклади ушкодження ЦНС і пов'язаних синдромів включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2006/0122228, опублікованій 8 червня 2006 року, що включена в даний документ для відомо. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, ушкодження/порушення ЦНС і пов'язані синдроми; включаючи, не обмежуючись цим, первинне ушкодження головного мозку; вторинне ушкодження головного мозку; травматичне ушкодження головного мозку; фокальне ушкодження головного мозку; дифузійне аксональне ушкодження; травму голови; струс; синдром після струсу; церебральну контузію й травматичну рану; субдуральну гематому; епідуральну гематому; посттравматичну епілепсію; повний SCI; неповний SCI; гострий SCI; підгострий SCI; хронічний SCI; синдром центральної частини спинного мозку; синдром Брауна-Секварда; синдром передньої частини спинного мозку; синдром епіконуса; синдром "кінського хвоста"; нейрогенний шок; спінальний шок; змінена свідомість; головний біль; нудоту; блювання; втрату пам'яті; запаморочення; диплопію; розплывчастий зір; емоційну лабільність; порушення сну; дратівливість; нездатність концентруватися; нервозність; поведінкові порушення; когнітивний дефіцит і судоми.

Інші захворювання або порушення включають, не обмежуючись цим, вірусні, спадкові, алергічні й аутоімунні захворювання. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, ВІЛ-інфекцію; гепатит; респіраторний дистрес-синдром у дорослих; резорбцію кісток; хронічні захворювання легень; дерматит; кістозний фіброз; септичний шок; ендотоксичний шок; гемодинамічний шок; септичний синдром; постишемічне реперфузійне ушкодження; менінгіт; псоріаз; фіброз; кахексію; синдром трансплантат проти хазяїна; відторгнення трансплантата; аутоімунне захворювання; ревматоїдний спондиліт; хворобу Крона; виразковий коліт; запальне захворювання кишечника; розсіяний склероз; системний червоний вовчак; ENL при проказі; наслідки опромінення; рак; астму або ушкодження альвеол при гіпероксії.

Приклади атеросклерозу й зв'язаних синдромів включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2002/0054899, опублікованій 9 травня 2002 року. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, всі форми станів, що включають атеросклероз, у тому числі рестеноз після втручання на судинах, такого як ангіопластика; стентування; атеректомія й трансплантація. У даному документі передбачаються всі види втручань на судинах, які мають місце при захворюваннях серцево-судинної системи й нирок, такі як, не обмежуючись цим, ангіопластику ниркових судин, перкутане коронарне втручання (PCI); перкутану транслумінальну коронарну ангіопластику (PTCA); перкутану транслумінальну ангіопластику сонної артерії (PTA); анастомоз коронарної артерії; ангіопластику з імплантацією стенту; периферичне перкутане транслумінальне втручання на клубовій, стегновій або підколінній артеріях, і хірургічне втручання з використанням імпрегнованих штучних трансплантатів. У наступній таблиці приводиться перелік основних системних артерій, для яких може знадобитися лікування, які всі передбачаються в даному документі:

Артерія	Ділянки тіла, які вона постачає кров'ю
пахвова	плече й пахвова западина
плечова	верхня частина руки
плечоголівна	голова, шия й рука
черевна	розділяється на ліву шлункову, селезінкову й печіночну артерії
загальна сонна	шия
загальна клубова	розділяється на зовнішню й внутрішню клубові артерії
коронарна	серце
глибока стегнова	стегно
пальцева	пальці
тильна артерія стопи	ступні
зовнішня сонна	шия й зовнішні ділянки голови
зовнішня клубова	стегнова артерія
стегнова	стегно
шлункова	шлунок
печіночна	печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза й дванадцятипала кишка
нижня брижова	спадна кишка, пряма кишка й стінка таза
внутрішня сонна	шия й внутрішні ділянки голови
внутрішня клубова	пряма кишка, сечовий міхур, зовнішні статеві органи, сідниці, матка й піхва
ліва шлункова	стравохід і шлунок
середня сакральна	хрестець
яєчникова	яєчники
долонна дуга	рука
малогомілкова	ікри
підколінна	коліно
великогомілкова	ікри
легенева	легені
радіальна	передпліччя
ниркова	нирки
селезінкова	шлунок, підшлункова залоза й селезінка
підключична	плече
верхня брижова	підшлункова залоза, тонкий кишечник, спадна і поперечна ободова кишка
тестикулярна	сім'яники
ліктьова	лікоть

- Приклади порушень сну й пов'язаних синдромів включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2005/022229 A1, опублікованій 6 жовтня 2005 року. Конкретні
- 5 приклади включають, не обмежуючись цим, хропіння під час сну; апное під час сну; безсоння; нарколепсію; синдром "неспокійних ніг"; нічний страх; ходіння під час сну; прийом їжі під час сну; і порушення сну, пов'язані із хронічними неврологічними або запальними захворюваннями. Хронічні неврологічні або запальні стани включають, не обмежуючись цим, комплексний
- 10 регіонарний больовий синдром; хронічний біль у нижньому відділі спини; м'язовоскелетний біль; артрит; радикулопатію; біль при раку; фіброміалгію; синдром хронічної втоми; вісцеральний біль; біль у сечовому міхурі; хронічний панкреатит; нейропатії (дрифтери, постгерпетичні, травматичні або запальні); і нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона; хвороба Альцгеймера; аміотрофічний бічний склероз; розсіяний склероз; хвороба Хантінгтона; брадикінезія; ригідність м'язів; тремор при хворобі Паркінсона; хода при хворобі Паркінсона;
- 15 уповільнені рухи; депресія; порушена довгострокова пам'ять; синдром Рубінштейна-Таїбі (RTS); деменція; постуральна нестабільність; гіпокінетичні розлади; розлади, викликані синуїном; полісистемні атрофії; стріатонігральна дегенерація; оливопонтocereбральна атрофія; хвороба Ши-Драгера; хвороба моторних нейронів з ознаками паркінсонізму; деменція з тельцями Леві; Тау-патологія; прогресуючий над'ядерний параліч; кортикобазальна дегенерація;
- 20 фронтотемпоральна деменція; амілоїдні хвороби; помірний когнітивний розлад; хвороба Альцгеймера з паркінсонізмом; хвороба Вільсона; хвороба Галлервордена-Спатца; хвороба Хедіака-Гагаши; спіноцеребральна атаксія SCA-3; X-зчеплена дистонія; паркінсонізм; пріонова

хвороба; гіперкінетичні розлади; хорея; балізм; дистонічні судоми; аміотрофічний бічний склероз (ALS); травма ЦНС і міоклонічні судоми.

Приклади гемоглобінопатії й пов'язаних синдромів включають, не обмежуючись цим, описані в публікації патенту США №2005/0143420A1, опублікованій 30 червня 2005 року, яка включена в даний документ для відома. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, гемоглобінопатію; серповидноклітинну анемію й будь-які інші розлади, пов'язані з диференціюванням CD34+ клітин.

Приклади розладів, пов'язаних з TNF α , включають, не обмежуючись цим, описані в міжнародних заявках WO 98/03502 і WO 98/54170, які обидві включені в даний документ для відома. Конкретні приклади включають, не обмежуючись цим, ендотоксемию або токсичний шок; кахексію; респіраторний дистрес-синдром у дорослих; резорбцію кісток, таку як артрит; гіперкальцемію; реакцію трансплантат проти хазяїна; церебральну малярію; запалення; ріст пухлини; хронічні запальні захворювання легенів; реперфузійне ушкодження; інфаркт міокарда; інсульт; циркуляторний шок; ревматоїдний артрит; хворобу Крона; ВІЛ-інфекцію й СНІД; інші порушення, такі як ревматоїдний артрит; ревматоїдний спондиліт; остеоартрит; псоріатичний артрит і інші форми артриту; септичний шок; сепсис; ендотоксичний шок; синдром трансплантат проти хазяїна; виснаження; хвороба Крона; виразковий коліт; розсіяний склероз; системний червоний вовчак; ENL при проказії; ВІЛ; СНІД і опортуністичні інфекції при СНІДі; такі порушення, як шок; сепсис; ендотоксичний шок; гемодинамічний шок і септичний синдром; постішемичне реперфузійне ушкодження; малярію; мікобактеріальну інфекцію; менінгіт; псоріаз; застійну серцеву недостатність; фіброз легенів; кахексію; відторгнення трансплантата; онкогенне або злоякісне захворювання; астму; аутоімунне захворювання; наслідки опромінення й ушкодження альвеол у результаті гіпероксії; вірусні інфекції, наприклад, викликані герпес вірусами; вірусний кон'юнктивіт або атопічний дерматит.

В інших варіантах здійснення також розкривається застосування препаративних форм, композицій і лікарських форм, описаних у даному документі, у різних імунологічних застосуваннях, зокрема, як ад'юванти для вакцин, наприклад, ад'юванти для протипухлинних вакцин, розкритих у публікації №2007/0048327, опублікованій 1 березня 2007 року, що у повному об'ємі включена в даний документ для відома. Дані варіанти здійснення також стосуються застосувань композицій, препаративних форм або лікарських форм, розкритих у даному документі, у комбінації з вакцинами для лікування або профілактики раку або інфекційних захворювань, і іншим різним застосуванням, таким як зниження або десенсибілізація алергійних реакцій.

5. Приклади

Варіанти здійснення, розкриті в даному документі, можна зрозуміти повніше при звертанні до наступних прикладів. Дані приклади призначені для ілюстрації фармацевтичних композицій і лікарських форм, описаних у даному документі, і жодним чином для обмеження.

5.1. Приклад 1: капсули з вмістом помолідоміду 0,5 мг

У таблиці 1 наведена рецептура суміші й рецептура разової лікарської форми для однієї разової дози із вмістом помолідоміду 0,5 мг у капсулі розміру №4.

Таблиця 1

Рецептура для капсули із вмістом помолідоміду 0,5 мг

Речовина	Мас. %	Кількість (мг/капсулу)
Помолідомід	~1 %	0,5*
Крохмаль 1500	56 %	35
Стеарилфумарат натрію (PRUV)	~0,3 %	0,16
Висушений розпилюванням маніт (Mannogem EZ)	решта	решта
У цілому	100 %	62,5

* Означає кількість помолідоміду, що відповідає кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду 0,5 мг

Помолідомід просівали через сито з розміром отворів 35 меш. Маніт і крохмаль кожний окремо просівали через сито з розміром отворів 25 меш. Помолідомід попередньо змішували із частиною маніту й крохмалю. Попередню суміш просівали через сито з розміром отворів 0,039

дьюмів. Решту частини маніту й крохмалю також просівали через сито з розміром отворів 0,039 дьюмів. Попередню суміш змішували з іншою частиною маніту й крохмалю. Потім до даної суміші додавали стеарилфумарат натрію, що просівали через сито з розміром отворів 60 меш. Кінцеву суміш інкапсулювали в капсулу розміру №4.

5 5.2. Приклад 2: капсули із вмістом помолідоміду 1 мг

У таблиці 2 наведена рецептура суміші й рецептура разової лікарської форми для однієї разової дози із вмістом помолідоміду 1 мг у капсулі розміру №4.

Таблиця 2

Рецептура для капсули із вмістом помолідоміду 1 мг

Речовина	Мас. %	Кількість (мг/капсулу)
Помолідомід	~1 %	1*
Крохмаль 1500	56 %	70
Стеарилфумарат натрію (PRUV)	~0,3 %	0,32
Висушений розпилюванням маніт (Mannogem EZ)	решта	решта
У цілому	100 %	125

* Означає кількість помолідоміду, що відповідає кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду 1 мг

10 Помолідомід просівали через сито з розміром отворів 35 меш. Маніт і крохмаль кожний окремо просівали через сито з розміром отворів 25 меш. Помолідомід попередньо змішували із частиною маніту й крохмалю. Попередню суміш просівали через сито з розміром отворів 0,039 дьюмів. Решту частини маніту й крохмалю також просівали через сито з розміром отворів 0,039 дьюмів. Попередню суміш змішували з іншою частиною маніту й крохмалю. Потім до даної суміші додавали стеарилфумарат натрію, що просівали через сито з розміром отворів 60 меш. Кінцеву суміш інкапсулювали в капсулу розміру №4.

15

5.3 Приклад 3: капсули із вмістом помолідоміду 2 мг

У таблиці 3 наведена рецептура суміші й рецептура разової лікарської форми для однієї разової дози із вмістом помолідоміду 2 мг у капсулі розміру №2.

20

Таблиця 3

Рецептура для капсули із вмістом помолідоміду 2 мг

Речовина	Мас. %	Кількість (мг/капсулу)
Помолідомід	~1 %	2*
Крохмаль 1500	56 %	140
Стеарилфумарат натрію (PRUV)	~0,3 %	0,64
Висушений розпилюванням маніт (Mannogem EZ)	решта	решта
У цілому	100 %	250

* Означає кількість помолідоміду, що відповідає кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду 2 мг

25

Помолідомід просівали через сито з розміром отворів 35 меш. Маніт і крохмаль кожний окремо просівали через сито з розміром отворів 25 меш. Помолідомід попередньо змішували із частиною маніту й крохмалю. Попередню суміш просівали через сито з розміром отворів 0,039 дьюмів. Решту частини маніту й крохмалю також просівали через сито з розміром отворів 0,039 дьюмів. Попередню суміш змішували з іншою частиною маніту й крохмалю. Потім до даної суміші додавали стеарилфумарат натрію, що просівали через сито з розміром отворів 60 меш. Кінцеву суміш інкапсулювали в капсулу розміру №2.

5.4. Приклад 4: капсули із вмістом помолідоміду 3 мг

У таблиці 4 наведена рецептура суміші й рецептура разової лікарської форми для однієї разової дози із вмістом помолідоміду 3 мг у капсулі розміру №2.

Таблиця 4

Рецептура для капсули із вмістом помолідоміду 3 мг

Речовина	Мас. %	Кількість (мг/капсулу)
Помолідомід	~1,6 %	3*
Крохмаль 1500	56 %	100,8
Стеарилфумарат натрію (PRUV)	~0,3 %	0,45
Висушений розпилюванням маніт (Mannogem EZ)	решта	решта
У цілому	100 %	180

* Означає кількість помолідоміду, що відповідає кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду 3 мг

5 Помолідомід просівали через сито з розміром отворів 35 меш. Маніт і крохмаль кожний окремо просівали через сито з розміром отворів 25 меш. Помолідомід попередньо змішували із частиною маніту й крохмалю. Попередню суміш просівали через сито з розміром отворів 0,039 дюймів. Решту частини маніту й крохмалю також просівали через сито з розміром отворів 0,039 дюймів. Попередню суміш змішували з іншою частиною маніту й крохмалю. Потім до даної суміші додавали стеарилфумарат натрію, що просівали через сито з розміром отворів 60 меш. Кінцеву суміш інкапсулювали в капсулу розміру №2.

5.5. Приклад 5: капсули із вмістом помолідоміду 4 мг

У таблиці 5 наведена рецептура суміші й рецептура разової лікарської форми для однієї разової дози із вмістом помолідоміду 4 мг у капсулі розміру №2.

Таблиця 5

Рецептура для капсули із вмістом помолідоміду 4 мг

Речовина	Мас. %	Кількість (мг/капсулу)
Помолідомід	~1,6 %	4*
Крохмаль 1500	56 %	134,4
Стеарилфумарат натрію (PRUV)	~0,3 %	0,6
Висушений розпилюванням маніт (Mannogem EZ)	решта	решта
У цілому	100 %	240

* Означає кількість помолідоміду, що відповідає кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду 4 мг

20 Помолідомід просівали через сито з розміром отворів 35 меш. Маніт і крохмаль кожний окремо просівали через сито з розміром отворів 25 меш. Помолідомід попередньо змішували із частиною маніту й крохмалю. Попередню суміш просівали через сито з розміром отворів 0,039 дюймів. Решту частини маніту й крохмалю також просівали через сито з розміром отворів 0,039 дюймів. Попередню суміш змішували з іншою частиною маніту й крохмалю. Потім до даної суміші додавали стеарилфумарат натрію, що просівали через сито з розміром отворів 60 меш. Кінцеву суміш інкапсулювали в капсулу розміру №2.

25 5.6. Приклад 6: капсули із вмістом помолідоміду 5 мг

У таблиці 6 наведена рецептура суміші й рецептура разової лікарської форми для однієї разової дози із вмістом помолідоміду 5 мг у капсулі розміру №1.

Таблиця 6

Рецептура для капсули із вмістом помолідоміду 5 мг

Речовина	Мас. %	Кількість (мг/капсулу)
Помолідомід	~2 %	5*
Крохмаль 1500	56 %	168
Стеарилфумарат натрію (PRUV)	~0,3 %	0,75
Висушений розпилюванням маніт (Mannogem EZ)	решта	решта
У цілому	100 %	300

* Означає кількість помолідоміду, що відповідає кількості, яка забезпечує вміст помолідоміду 5 мг

Помолідомід просівали через сито з розміром отворів 35 меш. Маніт і крохмаль кожний окремо просівали через сито з розміром отворів 25 меш. Помолідомід попередньо змішували із частиною маніту й крохмалю. Попередню суміш просівали через сито з розміром отворів 0,039 дюймів. Решту частини маніту й крохмалю також просівали через сито з розміром отворів 0,039 дюймів. Попередню суміш змішували з іншою частиною маніту й крохмалю. Потім до даної суміші додавали стеарилфумарат натрію, що просівали через сито з розміром отворів 60 меш. Кінцеву суміш інкапсулювали в капсулу розміру №1.

5.7. Приклад 7: стабільність композиції

Стабільність в умовах прискореного старіння оцінювали при 40°/75 % відносній вологості, і визначали вміст домішок протягом 0; 1; 3 і 6 місяців. Також оцінювали стабільність в умовах тривалого зберігання при 25°/60 % протягом 0-24 місяців. Для визначення вмісту домішок використовували градієнтну ВЕРХ у наступних умовах:

Колонка:	Zorbax SB-CN, 150 мм × 4,6 мм внутрішній діаметр, розмір частинок 5 мкм		
Температура:	кімнатна		
Рухомі фаза:	А: 10/90 метанол/0,1 % трифтороцтова кислота		
	Час (хв)	%А	%В
	0	90	10
Профіль градієнта:	5	90	10
	50	20	80
	51	90	10
	60	90	10
Швидкість потоку:	1,0 мл/хв		
Об'єм інжектування:	25 мкл		
Детектування:	УФ, 240 нм		
Час аналізу:	60 хв		

Результати дослідів свідчать про те, що вміст домішок у композиції, розкритої в даному документі, залишалося на рівні нижче чутливості методу протягом усього періоду випробувань. Функціональні характеристики лікарської форми також зберігалися протягом усього періоду випробувань. Результати свідчать, що композиції, описані в даному документі, мають адекватну стабільність для клінічних і інших застосувань.

Фахівцям у даній галузі, мабуть, зрозуміло, що незважаючи на те, що в даному документі описані деякі конкретні варіанти здійснення, можливо, зробити різні зміни й модифікації. Такі модифікації також входять в об'єм прикладеної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Оральна лікарська форма в формі капсули, що містить: 1) помолідомід у кількості від 0,1 до 3 мас. % від загальної маси композиції; 2) зв'язуюче або наповнювач у кількості від 90 до 99 мас. % від загальної маси композиції, де зв'язуюче або наповнювач являє собою крохмаль, маніт або їх суміші.

2. Лікарська форма за п. 1, у якій помалідомід присутній у кількості від 0,5 до 2 мас. % від загальної маси композиції.
3. Лікарська форма за п. 1, у якій зв'язуюче або наповнювач присутні у кількості від 95 до 99 мас. % від загальної маси композиції.
- 5 4. Лікарська форма за п. 1, у якій зв'язуюче або наповнювач являє собою суміш крохмалю і маніту.
5. Лікарська форма за п. 4, у якій крохмаль являє собою попередньо желатинований крохмаль.
6. Лікарська форма за п. 4, у якій маніт являє собою висушений розпилюванням маніт.
7. Лікарська форма за п. 1, що додатково включає мастильну речовину в кількості від 0,01 до 1,0 мас. % від загальної маси композиції.
- 10 8. Лікарська форма за п. 7, де мастильна речовина міститься в кількості від 0,1 до 0,5 мас. % від загальної маси композиції.
9. Лікарська форма за п. 7 або 8, в якій мастильна речовина являє собою стеарилфумарат натрію.
- 15 10. Оральна лікарська форма, що має масу 62,5 мг і містить: 1) помалідомід або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват у кількості, яка забезпечує ефективність 0,5 мг помалідоміду; і 2) попередньо желатинований крохмаль у кількості 35 мг; 3) стеарилфумарат натрію в кількості 0,16 мг; і 4) висушений розпиленням маніт знаходиться в кількості, яка доводить загальну масу композиції до 62,5 мг.
- 20 11. Лікарська форма за п. 10, призначена для введення в капсулі розміру № 4 або більш великій капсулі.
12. Оральна лікарська форма, що має масу 125 мг і містить: 1) помалідомід або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват в кількості, що забезпечує ефективність 1,0 мг помалідоміду; і 2) попередньо желатинований крохмаль у кількості 70 мг; 3) стеарилфумарат натрію в кількості 0,32 мг; і 4) висушений розпиленням маніт знаходиться в кількості, яка доводить загальну масу композиції до 125 мг.
- 25 13. Лікарська форма за п. 12, призначена для введення в капсулі розміру № 4 або більш великій капсулі.
14. Оральна лікарська форма, що має масу 250 мг і містить: 1) помалідомід або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват в кількості, що забезпечує ефективність 2,0 мг помалідоміду; і 2) попередньо желатинований крохмаль у кількості 140 мг; 3) стеарилфумарат натрію в кількості 0,64 мг; і 4) висушений розпиленням маніт знаходиться в кількості, яка доводить загальну масу композиції до 250 мг.
- 30 15. Лікарська форма за п. 14, призначена для введення в капсулі розміру № 2 або більш великій капсулі.
16. Оральна лікарська форма, що має масу 180 мг і містить: 1) помалідомід або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват в кількості, що забезпечує ефективність 3,0 мг помалідоміду; і 2) попередньо желатинований крохмаль у кількості 100,8 мг; 3) стеарилфумарат натрію в кількості 0,45 мг; і 4) висушений розпиленням маніт знаходиться в кількості, яка доводить загальну масу композиції до 180 мг.
- 35 17. Лікарська форма за п. 16, призначена для введення в капсулі розміру № 2 або більш великій капсулі.
18. Оральна лікарська форма, що має масу 240 мг і містить: 1) помалідомід або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват в кількості, що забезпечує ефективність 4,0 мг помалідоміду; і 2) попередньо желатинований крохмаль у кількості 134,4 мг; 3) стеарилфумарат натрію в кількості 0,6 мг; і 4) висушений розпиленням маніт знаходиться в кількості, яка доводить загальну масу композиції до 240 мг.
- 40 19. Лікарська форма за п. 18, призначена для введення в капсулі розміру № 2 або більш великій капсулі.
20. Оральна лікарська форма, що має масу 300 мг і містить: 1) помалідомід або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват в кількості, що забезпечує ефективність 5,0 мг помалідоміду; і 2) попередньо желатинований крохмаль у кількості 168 мг; 3) стеарилфумарат натрію в кількості 0,75 мг; і 4) висушений розпиленням маніт знаходиться в кількості, яка доводить загальну масу композиції до 300 мг.
- 45 21. Лікарська форма за п. 20, призначена для введення в капсулі розміру № 1 або більш великій капсулі.
22. Спосіб лікування, попередження або менеджменту раку, болю, дегенерації жовтої плями, захворювання шкіри, захворювання легенів, захворювання, викликаного впливом азбесту, паразитарного захворювання, імунодефіцитного розладу, розладу ЦНС, ушкодження ЦНС, атеросклерозу, розладу сну, гемоглобінопатії, анемії, запального захворювання, аутоімунного
- 60

захворювання, вірусного захворювання, спадкового захворювання, алергічного захворювання, бактеріального захворювання, неоваскуляризації ока, хороїдальної неоваскуляризації, неоваскуляризації сітківки або рубеозу, що включає введення пацієнту оральної лікарської форми за будь-яким з пп. 1-21.

5

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601