



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102333525 A

(43) 申请公布日 2012. 01. 25

(21) 申请号 201080008733. X

A61K 31/454 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 05. 19

(30) 优先权数据

61/179, 678 2009. 05. 19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 08. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/035357 2010. 05. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02010/135396 EN 2010. 11. 25

(71) 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 安东尼·图蒂诺 迈克尔·T·凯利

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 武晶晶 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 28 页

(54) 发明名称

4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲
哚啉-1,3-二酮的制剂

(57) 摘要

本发明提供 4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物、水合物或包合物的药物组合物和单一单位剂型。本发明还提供治疗、控制或预防诸如癌症或炎症性疾病等各种疾病的方法。

1. 一种口服剂型,重量约 62.5mg 并含有:1) 存在量提供 0.5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用盐或溶剂化物;和 2) 可药用载体或赋形剂。
2. 如权利要求 1 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括淀粉。
3. 如权利要求 2 所述的剂型,其中所述所述淀粉是预胶凝化的淀粉。
4. 如权利要求 3 所述的剂型,其中所述预胶凝化的淀粉存在量为约 35mg。
5. 如权利要求 1 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括硬脂富马酸钠。
6. 如权利要求 5 所述的剂型,其中所述硬脂富马酸钠存在量为约 0.16mg。
7. 如权利要求 1 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括甘露醇。
8. 如权利要求 7 所述的剂型,其中所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。
9. 如权利要求 8 所述的剂型,其中所述喷雾干燥的甘露醇存在量使所述组合物的总重量为约 62.5mg。
10. 如权利要求 1 所述的剂型,其以 4# 或更大尺寸胶囊的形式给予。
11. 一种口服剂型,重量约 125mg 并含有:1) 存在量提供 1mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用盐或溶剂化物;和 2) 可药用载体或赋形剂。
12. 如权利要求 11 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括淀粉。
13. 如权利要求 12 所述的剂型,其中所述所述淀粉是预胶凝化的淀粉。
14. 如权利要求 13 所述的剂型,其中所述预胶凝化的淀粉存在量为约 70mg。
15. 如权利要求 11 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括硬脂富马酸钠。
16. 如权利要求 15 所述的剂型,其中所述硬脂富马酸钠存在量为约 0.32mg。
17. 如权利要求 11 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括甘露醇。
18. 如权利要求 17 所述的剂型,其中所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。
19. 如权利要求 18 所述的剂型,其中所述喷雾干燥的甘露醇存在量使所述组合物的总重量为约 125mg。
20. 如权利要求 11 所述的剂型,其以 4# 或更大尺寸胶囊的形式给予。
21. 一种口服剂型,重量约 250mg 并含有:1) 存在量提供 2mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用盐或溶剂化物;和 2) 可药用载体或赋形剂。
22. 如权利要求 21 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括淀粉。
23. 如权利要求 22 所述的剂型,其中所述所述淀粉是预胶凝化的淀粉。
24. 如权利要求 23 所述的剂型,其中所述预胶凝化的淀粉存在量为约 140mg。
25. 如权利要求 21 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括硬脂富马酸钠。
26. 如权利要求 25 所述的剂型,其中所述硬脂富马酸钠存在量为约 0.64mg。
27. 如权利要求 21 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括甘露醇。
28. 如权利要求 27 所述的剂型,其中所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。
29. 如权利要求 28 所述的剂型,其中所述喷雾干燥的甘露醇存在量使所述组合物的总重量为约 250mg。
30. 如权利要求 21 所述的剂型,其以 2# 或更大尺寸胶囊的形式给予。
31. 一种口服剂型,重量约 180mg 并含有:1) 存在量提供 3mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用盐或溶剂化物;和 2) 可药用载体或赋形剂。
32. 如权利要求 31 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括淀粉。

33. 如权利要求 32 所述的剂型,其中所述所述淀粉是预胶凝化的淀粉。
34. 如权利要求 33 所述的剂型,其中所述预胶凝化的淀粉存在量为约 100mg。
35. 如权利要求 31 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括硬脂富马酸钠。
36. 如权利要求 35 所述的剂型,其中所述硬脂富马酸钠存在量为约 0.45mg。
37. 如权利要求 31 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括甘露醇。
38. 如权利要求 37 所述的剂型,其中所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。
39. 如权利要求 38 所述的剂型,其中所述喷雾干燥的甘露醇存在量使所述组合物的总重量为约 180mg。
40. 如权利要求 31 所述的剂型,其以 2# 或更大尺寸胶囊的形式给予。
41. 一种口服剂型,重量约 240mg 并含有:1) 存在量提供 4mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用盐或溶剂化物;和 2) 可药用载体或赋形剂。
42. 如权利要求 41 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括淀粉。
43. 如权利要求 42 所述的剂型,其中所述所述淀粉是预胶凝化的淀粉。
44. 如权利要求 43 所述的剂型,其中所述预胶凝化的淀粉存在量为约 135mg。
45. 如权利要求 41 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括硬脂富马酸钠。
46. 如权利要求 45 所述的剂型,其中所述硬脂富马酸钠存在量为约 0.6mg。
47. 如权利要求 41 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括甘露醇。
48. 如权利要求 47 所述的剂型,其中所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。
49. 如权利要求 48 所述的剂型,其中所述喷雾干燥的甘露醇存在量使所述组合物的总重量为约 240mg。
50. 如权利要求 41 所述的剂型,其以 2# 或更大尺寸胶囊的形式给予。
51. 一种口服剂型,重量约 300mg 并含有:1) 存在量提供 5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用盐或溶剂化物;和 2) 可药用载体或赋形剂。
52. 如权利要求 51 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括淀粉。
53. 如权利要求 52 所述的剂型,其中所述所述淀粉是预胶凝化的淀粉。
54. 如权利要求 53 所述的剂型,其中所述预胶凝化的淀粉存在量为约 168mg。
55. 如权利要求 51 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括硬脂富马酸钠。
56. 如权利要求 55 所述的剂型,其中所述硬脂富马酸钠存在量为约 0.75mg。
57. 如权利要求 51 所述的剂型,其中所述载体或赋形剂包括甘露醇。
58. 如权利要求 57 所述的剂型,其中所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。
59. 如权利要求 58 所述的剂型,其中所述喷雾干燥的甘露醇存在量使所述组合物的总重量为约 300mg。
60. 如权利要求 51 所述的剂型,其以 1# 或更大尺寸胶囊的形式给予。
61. 一种治疗、预防或控制癌症、疼痛、黄斑变性、皮肤疾病、肺部紊乱、石棉相关的紊乱、寄生疾病、免疫缺失紊乱、CNS 紊乱、CNS 损伤、动脉硬化症、不良睡眠、血红蛋白病、贫血病、炎症性疾病、自身免疫疾病、病毒性疾病、遗传疾病、过敏性疾病、细菌性疾病、眼部新生血管疾病、脉络膜新生血管疾病、视网膜新生血管疾病或虹膜发红的方法,所述方法包括给予患者如权利要求 1-60 中任一项所述的口服剂型。

4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制剂

[0001] 1. 领域

[0002] 本发明提供 pomolidomide 的制剂和剂型, 即, 4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮或 CC-4047 的制剂和剂型。本发明还提供使用该制剂和剂型的方法。

[0003] 2. 背景

[0004] 药物通常作为制剂的一部分与起到多种和专门药物功能的一种或多种其他试剂组合给予。可以通过选择性地使用药物赋形剂来制造不同类型的剂型。由于药物赋形剂具有各种功能并以多种不同的方式对药物制剂起贡献, 例如, 增溶、稀释、增稠、稳定化、保存、着色、调味等。在配制活性药物时通常考虑的性质包括剂型的生物利用度、易于制造、易于给予和稳定性。由于将要配制的活性药物的不同性质, 不同剂型通常需要针对活性药物独特的量身定制的药物赋形剂, 以实现有利的物理和药物性质。

[0005] Pomolidomide, 也称作 CC-4047, 化学名称为 4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮。Pomolidomide 是一种抑制例如 LPS 诱导的单核细胞 TNF α 、IL-1 β 、IL-12、IL-6、MIP-1、MCP-1、GM-CSF、G-CSF 和 COX-2 产生的免疫调节性化合物。该化合物也已知的是共同刺激 T 细胞的活化。Pomolidomide 以及合成该化合物的方法记载在例如美国专利 No. 5, 635, 517 中, 在此引入其全部内容作为参考。

[0006] 由于其多元化的药理特性, pomolidomide 用于治疗、预防和 / 或控制各种疾病或紊乱。因此, 需要具有有利的物理和药物性质的 pomolidomide 的剂型。

[0007] 3. 概述

[0008] 本发明提供 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物、水合物或包合物的药物剂型。本发明还提供使用本文所述剂型中的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物、水合物或包合物治疗、控制或预防疾病和病症的方法, 例如但不限于癌症、疼痛、黄斑变性、皮肤疾病、肺部紊乱、石棉相关的紊乱、寄生疾病、免疫缺失紊乱、CNS 紊乱、CNS 损伤、动脉硬化症、不良睡眠、血红蛋白病、贫血病、炎症性疾病、自身免疫疾病、病毒性疾病、遗传疾病、过敏性疾病、细菌性疾病、眼部新生血管疾病、脉络膜新生血管疾病、视网膜新生血管疾病或虹膜发红。

[0009] 3.1. 定义

[0010] 当在本文中使用时, 除非另外指明, “基本上不含有” 某化合物的组合物是指该组合物含有小于约 20 重量%、更优选小于约 10 重量%、再更优选小于约 5 重量%和最优选小于约 3 重量%的该化合物。

[0011] 当在本文中使用时, 除非另外指明, 术语“立体异构体纯”指含有化合物的一种立体异构体并且基本上不含有该化合物的其他立体异构体的组合物。例如, 具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物基本上不含有该化合物相对的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物基本上不含有该化合物其他的非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包括大于约 80 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 20

重量%的该化合物的其他立体异构体,更优选大于约 90 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 10 重量%的该化合物的其他立体异构体,更优选大于约 95 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 5 重量%的该化合物的其他立体异构体,最优选大于约 97 重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约 3 重量%的该化合物的其他立体异构体。

[0012] 当在本文中使用时,除非另外指明,术语“对映体纯”指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物。

[0013] 当在本文使用时,除非另外指明,术语“可药用盐”包括但不限于沙利度胺的酸性或碱性部分的盐。碱性部分能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样的盐。可以用来制备碱性化合物的可药用酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些,即含有药理可接受的阴离子的盐。合适的有机酸包括但不限于马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、乙酸、甲酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、油酸、鞣酸、天门冬酸、硬脂酸、棕榈酸、甘醇酸、谷氨酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖二酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸或扑酸(即,1,1'-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸))。合适的无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸或硝酸。包括胺部分的化合物除了上述酸之外还可以与各种氨基酸形成可药用盐。酸性性质的化学部分能够与各种药理可接受的阳离子形成碱盐。这种盐的例子是碱金属或碱土金属盐,尤其是钙、镁、钠、锂、锌、钾或铁盐。

[0014] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“溶剂化物”指本文提供的化合物或其盐,还包括化学计量或非化学计量的通过非共价分子间力结合的溶剂的化合物。当溶剂是水时,溶剂化物是水合物。

[0015] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“前药”指的是可以在生物学条件(体外或体内)下进行水解、氧化或其他反应从而提供化合物的化合物的衍生物。前药的实例包括但不限于包含可生物水解的部分(如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物)的化合物。前药的其他实例包括包含 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 或 $-ONO_2$ 部分的沙利度胺的化合物。

[0016] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”和“可生物水解的磷酸酯”是指具有以下性质的化合物的氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲或磷酸酯:1) 不干扰化合物的生物活性,但是在体内可赋予化合物有利的性质,例如摄取、作用持续时间或作用开始;或2) 没有生物活性,但是在体内转化成生物活性化合物。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括但不限于包括低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟烷基胺、杂环和杂芳族胺以及聚醚胺的氨基甲酸酯。

[0017] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“可生物水解的酯”是指具有以下性质的化合物的酯:1) 不干扰化合物的生物活性,但是在体内可赋予化合物有利的性质,例如摄取、作用持续时间或作用开始;或2) 没有生物活性,但是在体内转化成生物活性化合物。可生物水解的酯的实例包括但不限于包括低级烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰氨基烷基酯和胆碱酯。

[0018] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“可生物水解的酰胺”是指具有以下性质的化合物的酰胺:1) 不干扰化合物的生物活性,但是在体内可赋予化合物有利的性质,例如摄取、作用持续时间或作用开始;或2) 没有生物活性,但是在体内转化成生物活性化合

物。可生物水解的酰胺的实例包括但不限于包括低级烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺、烷氧基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。

[0019] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“治疗”指在患者患有特定疾病或紊乱时发生的作用,用于降低疾病或紊乱的严重程度,或者延缓或减慢疾病或紊乱的进展。

[0020] 当在本文中使用时,除非另有说明,术语“预防”指预防疾病或紊乱或其一种或多种症状的发作、复发或扩散。术语“预防”指在患者开始患有特定疾病或紊乱之前发生的作用,用于抑制或降低疾病或紊乱的严重程度。

[0021] 当在本文中使用时,除非另外指明,术语“控制”指在已经患有特定疾病或紊乱的患者中预防疾病或紊乱的复发,和/或延长已经患有疾病或紊乱的患者保持缓解的时间。该术语包括调控疾病或紊乱的阈值、发展和/或持续时间,或者改变患者响应于疾病或紊乱的方式。

[0022] 当在本文中使用时,除非另外指明,针对组合物或剂型的成分的剂量、量或重量%使用的术语“约”是指包括提供与从规定的剂量、量或重量%获得的药效相当药效的本领域技术人员认可的剂量、量或重量%。具体来说,术语“约”预期包括在规定的剂量、量或重量%的 30%、25%、20%、15%、10%或 5% 内的剂量、量或重量%。

[0023] 当在本文中使用时,除非另外指明,针对制剂或剂型使用的术语“稳定的”是指制剂或剂型的活性成分在指定的时间和剂量内保持溶解而不显著降解或凝集或以其他方式变化(例如,通过 HPLC 测定)。在一些实施方案中,约 70% 以上、约 80 以上或约 90 以上的化合物在指定期限后保持溶解。

[0024] 4. 详细说明

[0025] 本发明提供 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物、水合物或包合物的药物剂型。在一些实施方案中,所述剂型适于口服给予至患者。在其他实施方案中,本发明提供的剂型表现出有利的物理和/或药理性质。这些性质包括但不限于易于测定、含量均匀度、制造、溶出和生物利用度时的流动性能以及稳定性。在某些实施方案中,本发明提供的剂型在无需冷藏下具有至少约 12 个月、至少约 24 个月或至少约 36 个月的保质期。

[0026] 本发明还提供含有本发明提供的药物组合物和剂型的试剂盒。本发明还提供治疗、控制和/或预防疾病或病症的方法,所述方法包括给予有此需要的患者本发明提供的药物组合物或剂型。

[0027] 4.1 组合物和剂型

[0028] 在一个实施方案中,本发明提供一种适于口服给予至人类的单一单位剂型,所述剂型含有:等于或大于约 1、5、10、15、20、25、30、50、75、100、150 或 200mg 量的活性成分;和可药用赋形剂;其中所述活性成分是 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物。在一些实施方案中,活性成分的量约为 0.1 ~ 约 100mg,约 0.5 ~ 约 50mg,约 0.5 ~ 约 25mg,约 1mg ~ 约 10mg,约 0.5 ~ 约 5mg,或约 1mg ~ 约 5mg。在一个实施方案中,活性成分的量约为 0.5mg。在另一个实施方案中,活性成分的量约为 1mg。在另一个实施方案中,活性成分的量约为 2mg。在另一个实施方案中,活性成分的量约为 5mg。

[0029] 本发明提供的药物组合物和制剂可以作为分散剂型存在,如胶囊(例如,凝胶胶囊)、囊剂、片剂、锭剂、糖锭分散剂和栓剂,它们均含有粉末或颗粒形式的预定量的活性成

分,作为水或非水液体中的溶液或悬浮液存在、作为水包油型乳液或油包水乳液存在。由于其易于给予,因而片剂、囊剂和胶囊是优选的口服单位剂型。

[0030] 片剂、囊剂和胶囊通常含有约 50mg ~ 约 500mg 的药物组合物 (即,活性成分和赋形剂)。胶囊可以是任意大小的。标准尺寸的例子包括 000#、00#、0#、1#、2#、3#、4# 和 5#。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, 页 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 第 18 版, 1990), 在此引入作为参考。在一些实施方案中,本发明提供的胶囊的尺寸为 1# 或更大尺寸、2# 或更大尺寸或 4# 或更大尺寸。

[0031] 本发明还提供含有活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可能会促进某些化合物的降解。例如制药领域广泛接受通过加入水 (例如 5%) 来模拟长期储存以确定制剂随时间的性质例如保存期或稳定性。参见例如 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上,水和热会加速降解。因此,水对制剂的影响可能很严重,因为水分和 / 或湿度在生产、处理、包装、储存、运输和制剂使用期间会经常遇到。

[0032] 无水药物组合物应当在保持其无水性质的情况下制备和储存。因此,在一些实施方案中,使用已知能防止它们暴露于水分的材料来包装无水组合物,这样它们可包括在合适的规定试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于气密箔、塑料、单位剂量容器、压泡包装和条带包装。

[0033] 在这方面,本发明还提供通过将活性成分和赋形剂在无水或低水分 / 湿度条件下混合来制备含有所述活性成分的固体药物制剂的方法,其中所述成分基本上不含有水。所述方法还可以包括在低水分条件下包装无水或非吸湿性固体制剂。通过使用这样的条件,与水接触的风险减少,并且可以防止或基本上减少活性成分的降解。

[0034] 本发明还提供不含乳糖的药物组合物和剂型。包含伯胺或仲胺的活性成分的组合物和剂型优选是不含乳糖的。本文所用术语“不含乳糖”是指所存在的乳糖 (如果有的话) 的量不足以显著增加伯胺或仲胺活性成分的降解速度。本发明提供的不含乳糖的组合物可以含有本领域公知并列在 USP (XXI) / NF (XVI) 中的赋形剂,在此引入作为参考。

[0035] 在一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 0.1 ~ 约 10 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 0.1 ~ 约 5 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 0.1 ~ 约 3 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 0.5 ~ 约 3 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 0.5 ~ 约 2 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 1 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 0.8 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约 2 重量%。在另一个实施方案中, pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物占所述组合物总重的约

1.7 重量%。

[0036] 在一个实施方案中,所述活性成分和载体、稀释剂、粘结剂或填料按本文中其他地方所述的直接共混。在另一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料包括甘露醇和/或淀粉。在一个实施方案中,所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。在另一个实施方案中,所述淀粉是预胶凝化的淀粉。

[0037] 在一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料占所述组合物总重的约 70 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料占所述组合物总重的约 80 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料占所述组合物总重的约 85 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料占所述组合物总重的约 90 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料占所述组合物总重的约 95 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料占所述组合物总重的约 98 重量%。在另一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料占所述组合物总重的约 99 重量%。

[0038] 在一个实施方案中,本发明提供的剂型同时含有甘露醇和淀粉。在一个实施方案中,甘露醇和淀粉占所述组合物总重的约 70 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,甘露醇和淀粉占所述组合物总重的约 80 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,甘露醇和淀粉占所述组合物总重的约 85 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,甘露醇和淀粉占所述组合物总重的约 90 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,甘露醇和淀粉占所述组合物总重的约 95 ~ 约 99 重量%。在另一个实施方案中,甘露醇和淀粉占所述组合物总重的约 98 重量%。在另一个实施方案中,甘露醇和淀粉占所述组合物总重的约 99 重量%。

[0039] 在一个实施方案中,所述剂型中的甘露醇:淀粉的比例为约 1 : 1 ~ 约 1 : 1.5。在一个实施方案中,所述剂型中的甘露醇:淀粉的比例为约 1 : 1.3。

[0040] 在另一个实施方案中,所述剂型含有润滑剂。在一个实施方案中,所述剂型含有约 0.2、0.3、0.5、0.6 或 0.8mg 的润滑剂。在另一个实施方案中,所述剂型含有约 0.16、0.32、0.64 或 0.75mg 的润滑剂。在一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂富马酸钠 (PRUV)。

[0041] 在一个实施方案中,所述润滑剂,例如 PRUV,占所述组合物总重的约 0.01 ~ 约 5 重量%。在另一个实施方案中,所述润滑剂,例如 PRUV,占所述组合物总重的约 0.01 ~ 约 1 重量%。在另一个实施方案中,所述润滑剂,例如 PRUV,占所述组合物总重的约 0.1 ~ 约 1 重量%。在另一个实施方案中,所述润滑剂,例如 PRUV,占所述组合物总重的约 0.1 ~ 约 0.5 重量%。在另一个实施方案中,所述润滑剂,例如 PRUV,占所述组合物总重的约 0.2 ~ 约 0.3 重量%。在另一个实施方案中,所述润滑剂,例如 PRUV,占所述组合物总重的约 0.25 重量%。

[0042] 在一些实施方案中,由于通常以小于 100% 的纯度获得 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物,本发明提供的制剂和剂型可以定义作含有量为 100% 纯 pomolidomide 的规定量所提供功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物的组合物、制剂或剂型。

[0043] 例如,在一个实施方案中,本发明提供一种单一单位剂型,其含有: 1) 存在量提供约 0.5、1、2、3、4 或 5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物; 和 2) 分别约 60、120、250、180、240 或 300mg 的载体、稀释剂、粘结剂

或填料。在一个实施方案中,载体、稀释剂、粘结剂或填料的量分别为约 62、124、248、177、236 或 295mg。

[0044] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 0.5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;和 2) 可药用赋形剂。在一个实施方案中,所述剂型的总重量为约 62.5mg。在一个实施方案中,所述剂型适于以 4# 或更大尺寸的胶囊给予。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料和润滑剂。

[0045] 在所述剂型的总重量为约 62.5mg 的一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料包括甘露醇和 / 或淀粉。在一个实施方案中,所述赋形剂同时包括甘露醇和淀粉。在甘露醇和淀粉同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,所述剂型含有约 35mg 的淀粉,并且其余重量由淀粉填充。在一个实施方案中,所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。在另一个实施方案中,所述淀粉是预胶凝化的淀粉。

[0046] 在所述剂型的总重量为约 62.5mg 并且存在润滑剂的一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂富马酸钠。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.2mg。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.16mg。

[0047] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 0.5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;2) 约 35mg 的预胶凝化的淀粉;3) 约 0.16mg 的硬脂富马酸钠;和 4) 量使所述剂型的总重量为 62.5mg 的喷雾干燥的甘露醇。在一个实施方案中,所述剂型适于以 4# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0048] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 1 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;和 2) 可药用赋形剂。在一个实施方案中,所述剂型的总重量为约 125mg。在一个实施方案中,所述剂型适于以 4# 或更大尺寸的胶囊给予。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料和润滑剂。

[0049] 在所述剂型的总重量为约 125mg 的一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料包括甘露醇和 / 或淀粉。在一个实施方案中,所述赋形剂同时包括甘露醇和淀粉。在甘露醇和淀粉同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,所述剂型含有约 70mg 的淀粉,并且其余重量由淀粉填充。在一个实施方案中,所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。在另一个实施方案中,所述淀粉是预胶凝化的淀粉。

[0050] 在所述剂型的总重量为约 125mg 并且存在润滑剂的一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂富马酸钠。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.3mg。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.32mg。

[0051] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 1 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;2) 约 70mg 的预胶凝化的淀粉;3) 约 0.32mg 的硬脂富马酸钠;和 4) 量使所述剂型的总重量为 125mg 的喷雾干燥的甘露醇。在一个实施方案中,所述剂型适于以 4# 或更大尺寸的胶囊

给予。

[0052] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 2 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;和 2) 可药用赋形剂。在一个实施方案中,所述剂型的总重量为约 250mg。在一个实施方案中,所述剂型适于以 2# 或更大尺寸的胶囊给予。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料和润滑剂。

[0053] 在所述剂型的总重量为约 250mg 的一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料包括甘露醇和 / 或淀粉。在一个实施方案中,所述赋形剂同时包括甘露醇和淀粉。在甘露醇和淀粉同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,所述剂型含有约 140mg 的淀粉,并且其余重量由淀粉填充。在一个实施方案中,所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。在另一个实施方案中,所述淀粉是预胶凝化的淀粉。

[0054] 在所述剂型的总重量为约 250mg 并且存在润滑剂的一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂富马酸钠。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.6mg。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.64mg。

[0055] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 2 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;2) 约 140mg 的预胶凝化的淀粉;3) 约 0.64mg 的硬脂富马酸钠;和 4) 量使所述剂型的总重量为 250mg 的喷雾干燥的甘露醇。在一个实施方案中,所述剂型适于以 2# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0056] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 3 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;和 2) 可药用赋形剂。在一个实施方案中,所述剂型的总重量为约 180mg。在一个实施方案中,所述剂型适于以 2# 或更大尺寸的胶囊给予。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料和润滑剂。

[0057] 在所述剂型的总重量为约 180mg 的一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料包括甘露醇和 / 或淀粉。在一个实施方案中,所述赋形剂同时包括甘露醇和淀粉。在甘露醇和淀粉同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,所述剂型含有约 100mg 的淀粉,并且其余重量由淀粉填充。在一个实施方案中,所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。在另一个实施方案中,所述淀粉是预胶凝化的淀粉。

[0058] 在所述剂型的总重量为约 180mg 并且存在润滑剂的一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂富马酸钠。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.5mg。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.45mg。

[0059] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 3 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;2) 约 100.8mg 的预胶凝化的淀粉;3) 约 0.45mg 的硬脂富马酸钠;和 4) 量使所述剂型的总重量为 180mg 的喷雾干燥的甘露醇。在一个实施方案中,所述剂型适于以 2# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0060] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 4 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;和 2) 可药用赋形剂。在一个实施方案中,所述剂型的总重量为约 240mg。在一个实施方案中,所述剂型适于以 2# 或更大尺寸的胶囊给予。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料和润滑剂。

[0061] 在所述剂型的总重量为约 240mg 的一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料包括甘露醇和 / 或淀粉。在一个实施方案中,所述赋形剂同时包括甘露醇和淀粉。在甘露醇和淀粉同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,所述剂型含有约 135mg 的淀粉,并且其余重量由淀粉填充。在一个实施方案中,所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。在另一个实施方案中,所述淀粉是预胶凝化的淀粉。

[0062] 在所述剂型的总重量为约 240mg 并且存在润滑剂的一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂富马酸钠。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.6mg。

[0063] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 4 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;2) 约 134.4mg 的预胶凝化的淀粉;3) 约 0.6mg 的硬脂富马酸钠;和 4) 量使所述剂型的总重量为 240mg 的喷雾干燥的甘露醇。在一个实施方案中,所述剂型适于以 2# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0064] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 5 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;和 2) 可药用赋形剂。在一个实施方案中,所述剂型的总重量为约 300mg。在一个实施方案中,所述剂型适于以 1# 或更大尺寸的胶囊给予。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料。在一个实施方案中,所述赋形剂包括载体、稀释剂、粘结剂或填料和润滑剂。

[0065] 在所述剂型的总重量为约 300mg 的一个实施方案中,所述载体、稀释剂、粘结剂或填料包括甘露醇和 / 或淀粉。在一个实施方案中,所述赋形剂同时包括甘露醇和淀粉。在甘露醇和淀粉同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,所述剂型含有约 168mg 的淀粉,并且其余重量由淀粉填充。在一个实施方案中,所述甘露醇是喷雾干燥的甘露醇。在另一个实施方案中,所述淀粉是预胶凝化的淀粉。

[0066] 在所述剂型的总重量为约 300mg 并且存在润滑剂的一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂富马酸钠。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.8mg。在一个实施方案中,硬脂富马酸钠存在量为约 0.75mg。

[0067] 在一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 5 mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;2) 约 168mg 的预胶凝化的淀粉;3) 约 0.75mg 的硬脂富马酸钠;和 4) 量使所述剂型的总重量为 300mg 的喷雾干燥的甘露醇。在一个实施方案中,所述剂型适于以 1# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0068] 在另一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有存在量提供约 0.5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物,

其在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一些实施方案中,所述剂型含有甘露醇和 / 或淀粉。在淀粉和甘露醇同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,淀粉存在量为约 35mg,并且甘露醇存在量使组合物的总重量为约 62.5mg。在一些实施方案中,所述剂型还含有量为约 0.2mg 或约 0.16mg 的硬脂富马酸钠。在一些实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 0.5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;约 35mg 预胶凝化的淀粉;约 0.16mg 硬脂富马酸钠;和量使所述剂型的总重量为 62.5mg 的喷雾干燥的甘露醇;其中所述剂型在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一个实施方案中,所述剂型适于以 4# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0069] 在另一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有存在量提供约 1mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物,其在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一些实施方案中,所述剂型含有甘露醇和 / 或淀粉。在淀粉和甘露醇同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,淀粉存在量为约 70mg,并且甘露醇存在量使组合物的总重量为约 125mg。在一些实施方案中,所述剂型还含有量为约 0.3mg 或约 0.32mg 的硬脂富马酸钠。在一些实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 1mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;约 70mg 预胶凝化的淀粉;约 0.32mg 硬脂富马酸钠;和量使所述剂型的总重量为 125mg 的喷雾干燥的甘露醇;其中所述剂型在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一个实施方案中,所述剂型适于以 4# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0070] 在另一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有存在量提供约 2mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物,其在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一些实施方案中,所述剂型含有甘露醇和 / 或淀粉。在淀粉和甘露醇同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,淀粉存在量为约 140mg,并且甘露醇存在量使组合物的总重量为约 250mg。在一些实施方案中,所述剂型还含有量为约 0.6mg 或约 0.64mg 的硬脂富马酸钠。在一些实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 2mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;约 140mg 预胶凝化的淀粉;约 0.64mg 硬脂富马酸钠;和量使所述剂型的总重量为 250mg 的喷雾干燥的甘露醇;其中所述剂型在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一个实施方案中,所述剂型适于以 2# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0071] 在另一个实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有存在量提供约 5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物,其在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一些实施方案中,所述剂型含有甘露醇和 / 或淀粉。在淀粉和甘露醇同时存在于所述剂型中的一个实施方案中,淀粉存在量为约 168mg,并且甘露醇存在量使组合物的总重量为约 300mg。在一些实施方案中,所述剂型还含有量为约 0.8mg 或约 0.75mg 的硬脂富马酸钠。在一些实施方案中,本发明提供一种剂型,其含有:1) 存在量提供约 5mg pomolidomide 功效的 pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物;约 168mg 预胶凝化的淀粉;约 0.75mg 硬脂富马

酸钠 ;和量使所述剂型的总重量为 300mg 的喷雾干燥的甘露醇 ;其中所述剂型在无需冷藏下稳定至少约 12 个月、约 24 个月或约 36 个月。在一个实施方案中,所述剂型适于以 1# 或更大尺寸的胶囊给予。

[0072] 4.1.1 第二种活性剂

[0073] 在某些实施方案中,本发明提供 pomolidomide 的组合物和剂型或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物,还可以含有一种或多种第二种活性成分。在特定类型疾病或紊乱以及与疾病或紊乱相关的病症和症状的治疗中某些联合可发挥协同作用。Pomolidomide 或其可药用立体异构体、前药、盐、溶剂化物或包合物还可以减轻与某些第二种活性剂有关的副作用,反之亦然。

[0074] 可与本发明提供的制剂和剂型组合的具体第二种活性化合物随待治疗、预防或控制的具体症状变化。

[0075] 例如,为治疗、预防或控制癌症,第二种活性剂包括但不限于: semaxanib ;环胞霉素;依那西普;强力霉素;bortezomib ;阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美萘醌;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天门冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素 C ;卡普唑酮;卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫斯汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;塞来昔布;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;甲磺酸克雷斯托;环磷酸胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素 D ;盐酸柔红霉素;达卡巴嗪;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡啶;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;偶氮霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;磷酸盐雌莫司汀;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维 A 胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酸胺;伊莫福新;异丙铂;依立替康;盐酸依立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索萘醌;马索罗酚;美登素;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸甲烯雌醇;苯丙酸氮芥;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替派;米丁度胺;mitocarcin ;丝裂红素;米托洁林;丝裂马菌素;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托萘醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥沙利铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;佩里霉素;奈莫司汀;硫酸派来霉素;培磷酸胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗萘醌;普卡霉素;普洛美坦;卟非姆钠;紫菜霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠 (Sparfosate sodium) ;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠 (tecogalan Sodium) ;多西他赛;替加氟;盐酸替洛萘醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑呋啉;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;鸟瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸环

氧长春碱;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0076] 其他第二种活性剂包括但不限于:20-*epi*-1,25 二羟基维生素 D₃,5- 乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;adecypenol;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK 拮抗剂;六甲蜜胺;阿雌莫司汀;amidox;阿米福汀;氨基乙酰丙酸酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂 D;拮抗剂 G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白 -1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮类;反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸盐;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调整剂;无嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨基酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎霉素;氮胸腺嘧啶;浆果赤霉素 III 衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL 拮抗剂;苯并二氢扑酚;苯甲酰基星型包菌素; β 内酰胺衍生物; β -alethine; β -clamycin B;桦木酸;bFGF 抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮丙啶基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁基亚砷胺;卡泊三醇;钙磷酸蛋白 C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧酰胺三唑;CaRest M3;CARN 700;源自软骨的抑制剂;卡折来新;干酪素激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;天蚕抗菌肽 B;西曲瑞克;chlorins;氯喹啉磺胺类药物;西卡前列素;顺式卟啉;克拉屈滨;克罗米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;康布瑞塔卡汀 A4;康布瑞塔卡汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;自念珠藻环肽 8;自念珠藻环肽 A 衍生物;curacin A;环戊萘醌;环 platam;cypemycin;阿糖胞苷 ocfosphate;细胞溶解因子;cytostatin;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素 B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酸胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡醌;代代宁 B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞啶;二氢紫杉醇,9-;dioxamycin;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;多柔比星;屈洛昔芬;屈大麻酚;duocarmycin SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙噻替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;依托泊苷磷酸盐;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维 A 胺;非格司亭;非那雄胺;flavopiridol;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟代柔红霉素;福酚美克;福美斯坦;福司曲星;福莫司汀;德卟啉钆;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;白明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;heregulin;六甲撑二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;imatinib (Gleevec[®]);咪喹莫特;免疫刺激肽;类胰岛素生长因子 -1 受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘代多柔比星;药薯,4-;伊罗普拉;伊索拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;层状素-N 三醋酸基的;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸蘑菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因素;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛索立宾;勒托替康;德卟啉钆;lysofylline;溶解肽;美坦辛;mannostatin A;马立马司他;马索罗酚;maspin;基因溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴隆;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF 抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托

萘胺;mitotoxin 纤维原细胞生长因子-皂草素(saporin);米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;Erbitux,人绒毛促性腺激素;单磷酸基油脂 A+ 乳酸分支杆菌细胞壁 sk;莫派达醇;氮芥抗癌剂;印度洋海绵 B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-替代苯甲脒;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+戊唑辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;里奴内酰胺;nisamycin;氮氧化物调节剂;硝基氧抗氧化物;nitrullyn;oblimersen (**Genasense**[®]);O⁶-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥纳司酮;恩丹西酮;恩丹西酮;或 acin;口服细胞因子诱导剂;奥沙利铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;palauamine;棕榈酰根霉素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;副细菌素(parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培得星(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;芥子醇;phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶链菌素;盐酸匹鲁卡品;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;血浆酶原活化抑制剂;合成铂;铂化合物;合成铂-三胺;吡非姆钠;泊非霉素;强的松;丙基二-吡啶酮;前列腺素 J2;蛋白解体抑制剂;蛋白 A 基免疫调节剂;蛋白激酶 C 抑制剂;蛋白激酶 C 抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑并吡啶;吡醇羟乙酯血色素聚氧化乙烯共轭物;raf 拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras 法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras 抑制剂;ras-GAP 抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸钠铈 Re 186;根霉素;核酶;RII 视黄酰胺;罗谷亚胺;rohitukine;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司亭;Sdi 1 模拟药;司莫司汀;老化衍生的抑制剂 1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯基乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;斯帕福斯酸;spicamycin D;螺莫司汀;splenopentin;天然物质海绵素 1;角鲨胺;stipiamide;基质溶解酶抑制剂;sulfinosine;超活性血管活性的肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;入氢吡啶三醇;他莫司汀;它莫西芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯癸烷氧化物;tetrazomine;thaliblastine;thiocoraline;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;甲状腺刺激性激素;初乙基卟啉锡;替拉扎明;二茂钛二氧化物;topsentin;托瑞米芬;托瑞米芬;转换抑制剂;维 A 酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄豚;酪氨酸激酶抑制剂;tyrphostins;UBC 抑制剂;乌苯美司;尿生殖窦性的生长抑制性因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;维拉雷琐;veramine;verdins;维替泊芬;长春瑞宾;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维 C;及净司他丁斯酯。

[0077] 其他的第二种活性剂包括但不限于 2-甲氧基雌二醇、telomestatin、多骨髓瘤细胞中的细胞凋亡诱导剂(例如、TRAIL)、史塔汀、semaxanib、环胞霉素、依那西普、强力霉素、bortezomib、oblimersen (**Genasense**[®])、remicade、多西他奇、塞来昔布、美法仑、地塞米松(**Decadron**[®])、甾族化合物、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酸胺、temodar、卡铂、丙卡巴肼、卡莫斯汀、他莫昔芬、拓普替康、氨甲喋呤、**Arisa**[®]、紫杉酚、多西他赛、氟尿嘧啶、亚叶酸、依立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α、聚乙二醇化干扰素 α(例如、PEGINTRON-A)、卡培他滨、顺铂、噻替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、

doxe 紫杉酚、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来磷酸、palmitronate、biacin、白消安、强的松、双磷酸酯、三氧化砷、长春新碱、多柔比星(Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠(Emcyt[®])、舒林酸和依托泊苷。

[0078] 在另一个实施方案中,根据待治疗、预防或控制的症状,具体第二种活性剂的例子可以在以下文献中找到,在此引入所有这些文献的全部内容作为参考:美国专利 No. 6, 281, 230 和 5, 635, 517; 美国申请公开 No. 2004/0220144、2004/0190609、2004/0087546、2005/0203142、2004/0091455、2005/0100529、2005/0214328、2005/0239842、2006/0154880、2006/0122228 和 2005/0143344; 和美国临时申请 No. 60/631, 870。

[0079] 可用于治疗、预防和 / 或控制疼痛的第二种活性剂的例子包括但不限于用于治疗或预防疼痛的常规治疗剂,如抗抑郁药、抗惊厥药、抗高血压药、抗焦虑药、钙通道阻断剂、肌肉松弛剂、非麻醉性镇痛药、阿片样镇痛药、抗炎性试剂、cox-2 抑制剂、免疫调节剂、 α -肾上腺素能受体激动剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、免疫抑制剂、皮质类固醇、高压氧、氯胺酮、其他麻醉药、NMDA 拮抗剂和例如在 Physician' s DeskReference 2003 中的其他治疗剂。具体例子包括但不限于乙酰水杨酸(Aspirin[®])、塞来昔布(Celebrex[®])、Enbrel[®]、氯胺酮、加巴喷丁(Neurontin[®])、苯妥英(Dilantin[®])、卡马西平(Tegretol[®])、奥卡西平(Trileptal[®])、丙戊酸(Depakene[®])、硫酸吗啡、氢吗啡酮、强的松、灰黄霉素、penthonium、阿伦膦酸盐、dyphenhydramide、胍乙啶、酮咯酸(Acular[®])、甲状腺降钙素、二甲亚砜(DMSO)、氯压定(Catapress[®])、溴苄胺、凯耳纳、利血平、氟哌利多、阿托品、酚妥拉明、布比卡因、利多卡因、醋氨酚、去甲替林(Pamelor[®])、阿米替林(Elavil[®])、丙咪嗪(Tofranil[®])、多虑平(Sinequan[®])、氯米帕明(Anafranil[®])、氟西汀(Prozac[®])、舍曲林(Zoloft[®])、萘普生、萘法唑酮(Serzone[®])、文拉法辛(Effexor[®])、曲唑酮(Desyrel[®])、安非他酮(Wellbutrin[®])、美西律、硝苯

[0080] 地平、心得安、曲马多、拉莫三嗪、vioxx、齐考诺肽、氯胺酮、美沙芬、苯二氮卓类、巴氯芬、替扎尼定和苯氧苄胺。

[0081] 可用于治疗、预防和 / 或控制黄斑变性和相关综合征的第二种活性剂的例子包括但不限于甾族化合物、光敏剂、整联蛋白、抗氧化剂、干扰素、黄嘌呤衍生物、生长激素、神经营养因子、新血管形成调节剂、抗-VEGF 抗体、前列腺素、抗生素、植物雌激素、抗炎化合物和血管生成抑制化合物或其组合。具体例子包括但不限于维替泊芬、purlytin、血管生长抑制性甾族化合物、rhuFab、干扰素-2 α 、己酮可可碱、tin etiopurpurin、lucentis、莫特沙芬、9-氟-11,21-二羟基-16,17-1-甲基次乙基二(氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮、拉坦前列素(参见美国专利 6, 225, 348)、四环素和其衍生物、利福霉素和其衍生物、大环内酯类药物、甲硝唑(美国专利 6, 218, 369 和 6, 015, 803)、染料木素、染料木甙、6'-O-Mal 染料木甙、6'-O-Ac 染料木甙、黄豆甙元、黄豆苷、6'-O-Mal 黄豆苷、6'-O-Ac 黄豆苷、黄豆黄素、glycitin、6'-O-Mal glycitin、鹰嘴豆素 A、芒柄花黄素及其混合物(美国专利 6, 001, 368)、曲安奈德(triamcinolone acetomide)、地塞米松(美国专利 5, 770, 589)、沙利度胺、谷胱甘肽(美国专利 5, 632, 984)、基本的成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化

生长因子 b(TGF-b)、源自脑的神经营养因子(BDNF)、2 型纤溶酶原活化因子(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、Miravant 和 RETISERT 植入物(Bausch&Lomb)。在此引入上述文献的全部内容作为参考。

[0082] 可用于治疗、预防和 / 或控制皮肤疾病的第二种活性剂的例子包括但不限于角质分离剂、类维生素 A、 α -羟基酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、类固醇或免疫调节剂。具体例子包括但不限于 5- 氟尿嘧啶、马丙考、三氯醋酸、水杨酸、乳酸、乳酸铵、尿素、异维甲酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、皮质类固醇、维甲酸和胶原如人胎盘胶原、动物胎盘胶原、Dermalogen、AlloDerm、Fascia、Cymetra、Autologen、Zyderm、Zyplast、Resoplast 和 Isolagen。

[0083] 可用于治疗、预防和 / 或控制肺高血压和相关紊乱的第二种活性剂的例子包括但不限于抗凝血剂、利尿剂、强心苷、钙通道阻滞药、血管扩张剂、环前列腺素类似物、内皮素拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂(例如、PDE V 抑制剂)、肽链内切酶抑制剂、脂质降低剂、血栓素抑制剂和其他已知的降低肺动脉压力的治疗剂。具体例子包括但不限于杀鼠灵(Coumadin[®])、利尿剂、强心苷、地高辛-氧、地尔硫卓、硝苯地平、血管扩张剂如环前列腺素(例如、前列腺素 I₂(PGI₂)、依前列醇(EPO、Floran[®])、曲前列尼尔(Remodulin[®])、一氧化氮(NO)、波生坦(Tracleer[®])、氨氯地平、依前列醇(Floran[®])、曲前列尼尔(Remodulin[®])、环前列腺素、他达那非(C₁alis[®])、辛伐他汀(Zocor[®])、奥马曲拉(Vanlev[®])、依贝沙坦(Avapro[®])、普伐他汀(Pravachol[®])、地高辛、L- 精氨酸、伊洛前列素、betaprost 和西地那非(Viagra[®])。

[0084] 可用于治疗、预防和 / 或控制石棉相关的紊乱的第二种活性剂的例子包括但不限于蒽环霉素、铂、烷化剂、oblimersen (Genasense[®])、顺铂、环磷酰胺、temodar、卡铂、丙卡巴肼、gliadel、他莫昔芬、拓普替康、氮甲喋呤、taxotere、依立替康、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、doxetaxol、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来磷酸、palmitronate、biaxin、白消安、强的松、双磷酸酯、三氧化砷、长春新碱、多柔比星(Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、博来霉素、透明质酸酶、丝裂霉素 C、麦帕克林、噻替派、四环素和吉西他滨。

[0085] 可用于治疗、预防和 / 或控制寄生疾病的第二种活性剂的例子包括但不限于氯喹、奎宁、奎纳定、息疟定、磺胺嘧啶、强力霉素、氯林可霉素、甲氟喹、卤泛曲林、伯氨喹、羟基氯喹、氯胍、atovaquone、阿奇霉素、苏拉明、戊烷脒、melarsoprol、硝呋替莫、苄硝唑、两性霉素 B、五价铋化合物(例如、葡糖醛酸铋钠)、干扰素 γ 、伊曲康唑、死前鞭毛体和 BCG 的组合、亚叶酸、皮质类固醇、磺胺、螺旋霉素、IgG(血清)、甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲基异噁唑。

[0086] 可用于治疗、预防和 / 或控制免疫缺失紊乱的第二种活性剂的例子包括但不限于: 抗生素(治疗型或预防型), 例如但不限于氨比西林、四环素、盘尼西林、头孢菌素、链霉素、卡那霉素和红霉素; 抗病毒素, 例如但不限于金刚烷胺、金刚乙胺、阿昔洛韦和利巴韦林; 免疫球蛋白; 血浆; 免疫增强药物, 例如但不限于左旋咪唑和异丙肌苷; 生物药, 例如但不限于丙种球蛋白、转移因子、白介素和干扰素; 激素, 例如但不限于胸腺药; 和其他免疫试剂, 例如但不限于 B 细胞刺激因子(例如, BAFF/B1yS)、细胞因子(例如, IL-2、IL-4、

和 IL-5)、生长因子(例如, TGF- α)、抗体(例如, 抗-CD40 和 IgM)、含有未甲基化的 CpG motifs 的寡核苷酸和疫苗(例如, 病毒和肿瘤肽疫苗)。

[0087] 可用于治疗、预防和/或控制 CNS 紊乱的第二种活性剂的例子包括但不限于: 阿片类药; 多巴胺激动剂或拮抗剂, 例如但不限于左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α -甲基-酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、benzotropine、帕吉林、甲磺酸非诺多潘(fenodolpam)、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗(ropinorole)、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、息宁控释片(Sinemet CR)或盐酸金刚烷胺糖浆(Symmetrel); MAO 抑制剂, 例如但不限于异烟酰异丙肼、氯吉兰、苯乙肼及异卡波肼; COMT 抑制剂, 例如但不限于托卡朋及恩他卡朋; 乙酰胆碱酯酶抑制剂, 例如但不限于水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、氯化腾喜龙、他克林、氯解磷定、双复磷、溴三甲胍双解磷、丁酮胍、endrophonium、吡斯的明及地美溴铵; 抗炎药, 包括但不限于萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RH₀-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、噁丙嗪、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、苯基丁氮酮、羟基保泰松、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、金硫丁二钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌呤醇、丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆或倍他米松及其他糖皮质激素; 和止吐药, 例如但不限于甲氧氯普胺、多潘立酮、普鲁氯嗪、普鲁米近、氯丙嗪、曲美苳胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立比利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、苯甲嗪、茶苯拉明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻醇、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

[0088] 可用于治疗、预防和/或控制 CNS 损伤和相关综合征的第二种活性剂的例子包括但不限于免疫调节剂, 免疫抑制剂, 抗高血压药, 抗惊厥药, 血栓溶解药, 抗血小板剂, 安定药, 抗抑郁剂, 苯二氮平, 丁螺环酮, 金刚烷胺, 和 CNS 损伤/损害和相关综合症患者中所用的其他公知或常规药剂。具体例子包括但不限于: 甾族化合物(例如, 糖皮质激素, 例如但不限于甲基强的松龙, 地塞米松和倍他米松); 抗炎药, 包括但不限于萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RH₀-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、噁丙嗪、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、苯基丁氮酮、羟基保泰松、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、金硫丁二钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌呤醇、丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆; cAMP 类似物, 包括但不限于 db-cAMP; 包括哌醋甲酯药物的试剂, 哌醋甲酯药物包括 1- 苏式哌醋甲酯、d- 苏式哌醋甲酯、d1- 苏式哌醋甲酯、1- 赤式哌醋甲酯、d- 赤式哌醋甲酯、d1- 赤式哌醋甲酯和其混合物; 和利尿剂, 例如但不限于甘露醇、利尿

磺胺、甘油和脲。

[0089] 可用于治疗、预防和 / 或控制不良睡眠和相关综合征的第二种活性剂的例子包括但不限于三环抗抑郁药、选择性 5- 羟色胺再摄取抑制药、抗癫痫药（加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平、奥卡西平、levitiracetam、托吡酯）、抗心律失常药、钠通道阻断剂、选择性炎性介导抑制剂、阿片类药或组合药及其他用于睡眠治疗的已知或常规药物。具体例子包括但不限于 Neurontin、氧可酮、吗啡、托吡酯、阿米替林、去甲替林、卡马西平、左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α -甲基-酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、benzotropine、帕吉林、甲磺酸非诺多潘 (fenodolpam)、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗 (ropinorole)、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、息宁控释片 (Sinemet CR)、盐酸金刚烷胺糖浆 (Symmetrel)、异烟酰异丙肼、氯吉兰、苯乙肼、异卡波肼、托卡朋、恩他卡朋、水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、氯化腾喜龙、他克林、氯解磷定、双复磷、溴三甲胍双解磷、丁酮肟、endrophonium、吡斯的明、地美溴铵、塞来昔布、萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、噁丙嗪、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RH₀-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、苯基丁氮酮、羟基保泰松、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、金硫丁二钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆、倍他米松及其他糖皮质激素、甲氧氯普胺、多潘立酮、普鲁氯嗪、普鲁米近、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立比利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、苯甲嗪、茶苯拉明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托派丙嗪、大麻隆、奥昔喷地、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻醇、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

[0090] 可用于治疗、预防和 / 或控制血红蛋白病和相关紊乱的第二种活性剂的例子包括但不限于：白介素，诸如 IL-2（包括重组 IL-II（“rIL2”）和金丝雀痘 (canarypox) IL-2）、IL-10、IL-12 和 IL-18；干扰素，诸如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a 和干扰素 γ -1b；和 G-CSF；羟基脲；丁酸酯或丁酸酯衍生物；一氧化二氮；羟基脲；HEMOXINTM (NIPRISANTM；参见美国专利 5,800,819)；Gardos 通道拮抗剂，如克霉唑和三芳基甲烷衍生物；甲磺酸去铁胺；蛋白 C；和输血，或血液替代品，如 HemospanTM 或 HemospanTM PS (Sangart)。

[0091] 4.2. 制造剂型的方法

[0092] 本发明提供的剂型可以通过任何药剂方法来制备，但所有的方法均包括使活性成分与构成一种或多种必要成分的赋形剂混合的步骤。一般来说，组合物通过均匀混合（例如，直接共混）活性成分与液体赋形剂或微细分散的固体赋形剂或二者，然后，如有必要，将产品成形为所需形式（例如，压实，如辊压实）来制备。如果需要，片剂可以通过标准的水或非水技术来涂布。

[0093] 本发明提供的剂型可以通过压缩或成型来制备，任选地含有一种或多种附属成分。压缩的片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动形式的活性成分（如粉末或颗粒）

来制备,任选地与上述赋形剂和 / 或表面活性或分散剂混合。模压的片剂可以通过在合适的机器中使润湿的粉末状化合物与惰性液体稀释剂的混合物成型来制造。本发明提供的剂型的封装可以使用甲基纤维素、海藻酸钙或明胶的胶囊。

[0094] 在一些实施方案中,活性成分和赋形剂直接共混,并装入例如胶囊中,或直接压缩成片剂。在某些情况下,直接共混的剂型可能会比压实(例如,辊压实)的剂型更有利,因为直接共混可以减少或消除在使用压实工艺的制造过程中因空气中的颗粒成分造成的有害健康影响。

[0095] 在某些情况下,直接共混的制剂可能有利,因为在加工成最终剂型(例如片剂或胶囊)之前,它们只需要一个活性剂和赋形剂的共混步骤。这可以将空气中的颗粒和尘埃的产生降低到最低限度,而辊压实过程中容易产生尘埃。在辊压实过程中,压实的材料经常碾磨成更小的颗粒以进一步处理。碾磨操作可能会产生大量的空气中的颗粒,因为制造中该步骤的目的是降低材料的粒径。然后,碾磨的材料在制造最终剂型之前与其他成分混合。

[0096] 对于某些活性成分,特别是低溶解度的化合物,活性成分的粒径降低成细粉末,以帮助提高活性成分的增溶率。增溶率的增加经常对于活性成分有效地在胃肠道中吸收是必要的。然而,对于直接共混并装到胶囊中的细粉末,赋形剂应优选提供使各成分适于直接共混工艺的某些特性。这些特性的例子包括但不限于可接受的流动特性。因此,在一个实施方案中,本发明提供可以提供使生成的混合物适于直接共混工艺的特性(例如,良好流动特性)的赋形剂的用途,还提供含有所述赋形剂的组合物。

[0097] 4.2.1. 筛分

[0098] 制造本发明的药物组合物的方法优选包括筛分活性成分和赋形剂。在一个实施方案中,所述活性成分通过开口为约 200 微米~约 750 微米的筛子。在另一个实施方案中,所述活性成分通过开口为约 200 微米~约 400 微米的筛子。在一个实施方案中,所述活性成分通过开口为约 300 ~约 400 微米的筛子。取决于使用的赋形剂,筛子的开口可以变化。例如,崩解剂和粘结剂通过约 430 微米~约 750 微米、约 600 微米~约 720 微米或约 710 微米的开口。润滑剂通常通过更小的开口,例如,约 150 微米~约 250 微米的筛子。在一个实施方案中,所述润滑剂通过开口为约 210 微米的筛子。

[0099] 4.2.2. 预混合

[0100] 在各成分进行筛分后,在扩散混合机中混合赋形剂和活性成分。在一个实施方案中,混合时间为约 1 分钟~约 50 分钟,约 5 分钟~约 45 分钟,约 10 分钟~约 40 分钟,或约 10 分钟~约 25 分钟。在另一个实施方案中,混合时间为约 15 分钟。在使用多于一种的赋形剂时,赋形剂赋形剂可以在与活性成分混合之前在滚筒混合机中混合约 1 分钟~约 20 分钟,或约 5 分钟~约 10 分钟。

[0101] 4.2.3. 辊压实

[0102] 在一个实施方案中,预共混物可以任选地通过辊压实机,它具有连接在压实机排出端的锤式粉碎机。

[0103] 4.2.4. 最终共混

[0104] 当使用润滑剂如硬脂富马酸钠时,润滑剂在工艺结束时与预共混物混合,以完成药物组合物。这种额外的混合为约 1 分钟~约 10 分钟,或约 3 分钟~约 5 分钟。

[0105] 4.2.5. 封装

[0106] 然后,使用例如胶囊充填机或旋转式压片机将制剂混合物封装成所需大小的胶囊。

[0107] 4.3. 试剂盒

[0108] 不定期提供含有本发明提供的药物组合物或剂型的药物包或试剂盒。试剂盒的例子包括由政府机构规定形式的通知,用于规范药物或生物制品的生产、使用或销售,该通知体现了政府机构对人类给予的制造、使用或销售的批准。

[0109] 4.4. 治疗、预防和控制方法

[0110] 本发明提供使用本发明提供的制剂、组合物或剂型治疗、预防和 / 或控制某些疾病或紊乱的方法。

[0111] 疾病或紊乱的例子包括但不限于癌症、与血管生成相关的紊乱、疼痛(包括但不限于复合性区域疼痛综合征("CRPS"))、黄斑变性("MD")和相关综合征、皮肤疾病、肺部紊乱、石棉相关的紊乱、寄生疾病、免疫缺失紊乱、CNS 紊乱、CNS 损伤、动脉硬化症和相关紊乱、不良睡眠和相关紊乱、血红蛋白病和相关紊乱(例如,贫血病)、TNF α 相关紊乱以及其他各种疾病和紊乱。

[0112] 癌症和癌症前期病症的例子包括但不限于 Muller 等人的美国专利 6,281,230 和 5,635,517、Zeldis 的各美国申请公开,包括 2004 年 11 月 4 公开的 No. 2004/0220144A1(Treatment of Myelodysplastic Syndrome);2004 年 2 月 12 日公开的 2004/0029832A1(Treatment of Various Types of Cancer);和 2004 年 5 月 6 日公开的 2004/0087546(Treatment of Myeloproliferative Diseases)中所述的那些。其例子还包括 2004 年 12 月 2 日公开的 WO 2004/103274 中所述的那些。在此引入所有这些文献的全部内容作为参考。

[0113] 癌症的某些例子包括但不限于皮肤癌症,如黑素瘤;淋巴结癌;胸癌;宫颈癌;子宫癌;食道癌;肺癌;卵巢癌;前列腺癌;结肠癌;直肠癌;口腔癌;脑癌;头颈癌;咽喉癌;睾丸癌;肾癌;胰癌;骨癌;脾癌;肝癌;膀胱癌;喉癌;鼻道癌;和 AIDS- 相关的癌症。化合物也适用于治疗血液和骨髓的癌症,如多发性骨髓瘤、急性和慢性白血病,例如,成淋巴细胞性、骨髓性、lymphocytic 和髓细胞性白血病。本发明提供的化合物可用于治疗、预防或控制原发性或转移性肿瘤。

[0114] 其他癌症包括但不限于晚期恶性肿瘤、淀粉样病变、成神经细胞瘤、脑(脊)膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干神经胶质瘤、不良预后恶性脑瘤、恶性神经胶质瘤、再发性恶性神经胶质瘤、退行性星形细胞瘤、退行性少突神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、Dukes C&D 结肠直肠癌、不可切除结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波济氏肉瘤、karo 型急性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、皮肤 B 细胞淋巴瘤、弥漫性巨大 B 细胞淋巴瘤、低级滤泡性淋巴瘤、转移性黑素瘤(局部黑素瘤、包括但不限于眼部黑素瘤)、恶性间皮瘤、恶性胸膜渗出间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状血清癌、妇科内瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤脉管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素顽固性前列腺癌、可切除的高风险软组织肉瘤、不可切除肝细胞癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、阴囊骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、非雄激素依赖型前列腺癌、雄激素依赖型 IV 期非转移性前列腺癌、非激素敏感性前列腺癌、非化疗敏感性前列腺

癌、乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌以及平滑肌瘤。在具体的实施方案中，癌症是转移性的。在另一个实施方案中，癌症是难以治愈的或抵抗化疗或辐射的。

[0115] 在一个实施方案中，病症或紊乱是慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病和急性骨髓细胞白血病，包括复发性、难治性或抵抗性白血病，如 2006 年 2 月 9 日公开的美国公开 No. 2006/0030594 中所述的，在此引入其全部内容作为参考。

[0116] 术语“白血病”指造血组织的恶性肿瘤。白血病包括但不限于慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病和急性骨髓细胞白血病。白血病可以是复发性、难治性或对抗常规治疗抵抗性的。术语“复发”指在治疗后白血病缓解患者中骨髓中再出现白血病细胞并且正常血细胞减少的情况。术语“难治性或抵抗性”指即使在密集治疗后患者在其骨髓中仍残留白血病细胞的情况。

[0117] 在另一个实施方案中，病症或紊乱是各种类型的淋巴瘤的方法包括。非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。术语“淋巴瘤”指在网状内皮和淋巴系统中产生的肿瘤的异质组。“NHL”指在免疫系统的部位中淋巴细胞的恶性单克隆增殖，包括淋巴结、骨髓、脾脏、肝脏和胃肠道。NHL 的例子包括但不限于套细胞淋巴瘤 (MCL)、中间分化的淋巴细胞淋巴瘤、中间淋巴细胞淋巴瘤 (ILL)、弥漫性低分化的淋巴细胞淋巴瘤 (PDL)、中心细胞性淋巴瘤、弥漫性小裂细胞淋巴瘤 (DSCCL)、滤泡性淋巴瘤和可以在显微镜下看到的任何类型的套细胞淋巴瘤 (结节性、弥漫性、原始和结套区淋巴瘤)。

[0118] 与不希望的血管生成相关或特点是不希望的血管生成的疾病和紊乱的例子包括但不限于炎症性疾病、自身免疫疾病、病毒性疾病、遗传疾病、过敏性疾病、细菌性疾病、眼部新生血管疾病、脉络膜新生血管疾病、视网膜新生血管疾病以及虹膜发红 (角新生血管)。与不希望的血管生成相关或特点是不希望的血管生成的疾病和紊乱的具体例子包括但不限于关节炎、子宫内膜异位、节段性回肠炎、心衰竭、晚期心衰竭、肾损伤、内毒素血症、中毒性休克综合征、骨关节炎、逆转录病毒复制、消瘦、髓膜炎、硅石诱导纤维化、石棉诱导纤维化、兽医学紊乱、恶性肿瘤相关的高钙血症、中风、循环休克、牙周炎、牙龈炎、大红细胞性贫血、顽固性贫血和 5q 缺失综合征。

[0119] 疼痛的例子包括但不限于 2005 年 9 月 15 日公开的美国申请公开 No. 2005/0203142 中所述的那些，在此引入作为参考。疼痛的具体类型包括但不限于伤害性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛和神经性疼痛的混合疼痛、内脏痛、偏头痛、头痛和术后痛。

[0120] 伤害性疼痛的例子包括但不限于与化学或热灼伤、皮肤切伤、皮肤挫伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、腱炎或肌盘膜痛相关的疼痛。

[0121] 神经性疼痛的例子包括但不限于 CRPS I 型、CRPS II 型、反射性交感神经营养不良 (RSD)、反射性神经血管营养不良、反射性营养不良、交感维持性疼痛综合征、灼性神经痛、骨苏德克氏萎缩症、痛觉神经营养不良、肩手综合征、外伤后营养不良、三叉神经痛、疱疹后神经痛、癌相关性疼痛、幻肢痛、纤维肌痛、慢性疲乏综合征、脊髓损伤性疼痛、中枢中风后疼痛、神经根病、糖尿病性神经病、中风后疼痛、梅毒性神经病以及其他疼痛性神经病症，如由于长春新碱和万珂 (Velcade) 诱导的疼痛。

[0122] 当在本文中使用时，术语“复合性区域疼痛综合征”、“CRPS”和“CRPS 及相关综合征”指以下述的一个或多个为特征的慢性疼痛疾病：疼痛，无论是自发的还是诱发的，

包括异常性疼痛（对通常不痛的刺激产生疼痛应答）和痛觉过敏（对通常仅造成轻微疼痛的刺激产生夸大的应答）；与刺激事件不成比例的疼痛（例如，足踝扭伤后剧痛数年）；不局限于单一外周神经分布的区域性疼痛；以及与营养性皮肤变化（头发和指甲生长异常和皮肤溃疡）有关的自主失调（例如，水肿、血流改变和多汗）。

[0123] MD 和相关综合征的例子包括但不限于在 2004 年 5 月 13 日公开的美国申请公开 No. 2004/0091455 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括但不限于萎缩型（“干性”）MD、渗出型（“湿性”）MD、与年龄有关的黄斑病变（ARM）、脉络膜新生血管（CNVM）、视网膜色素上皮细胞脱离（PED）和视网膜色素上皮细胞（RPE）萎缩。

[0124] 皮肤疾病的例子包括但不限于在 2005 年 9 月 29 日公开的美国申请公开 No. 2005/0214328A1 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括但不限于角化病和相关症状、以表皮过度增生为特征的皮肤疾病或紊乱、痤疮和皱纹。

[0125] 当在本文中使用时，术语“角化病”指以角质层局限性过度增生为特征的任何表皮损伤，包括但不限于光化性角化病、脂溢性角化病、角化棘皮瘤、毛囊角化病（Darier 病）、内翻性毛囊角化病、掌跖角化病（PPK，掌跖肌角化病）、毛发角化病和灰泥样角化病。术语“光化性角化病”也指老年性角化病、老年角化病、老年疣、老年性扁平疣、日光性角化病、角皮病或角质瘤。术语“脂溢性角化病”也指皮脂溢性疣、老年疣或基底细胞乳头状瘤。角化病以下列一个或多个症状为特征：暴露的表面（像脸部、手部、耳朵、颈部、腿和胸）表皮粗糙、鳞片状、红斑丘疹、小半鞘翅、小穗或小瘤，皮角样角蛋白小瘤，过度角化症，毛细血管扩张，弹性组织变性，含色素小痣，棘皮症，角化不全，角化不良症，乳头状瘤病，基底细胞色素过度沉积，细胞异型度，有丝分裂像，异常胞间粘连，密集炎症渗透和扁平细胞癌轻微传播。

[0126] 以表皮过度增生为特征的皮肤疾病或紊乱的例子包括但不限于任何存在表皮过度增生的病症、疾病或紊乱，包括但不限于与乳头状瘤病毒相关的感染、砷角化病、累 - 特二氏征、疣角化不良瘤（WD）、毛囊多毳角栓病（TS）、变异性红角皮病（EKV）、胎儿鱼鳞病（丑角样鱼鳞病）、指拐垫、表皮黑棘皮瘤、汗孔角化病、牛皮癣、鳞状表皮细胞癌、融合性网状乳头瘤（CRP）、软垂疣、皮角、考登病（多发性错构瘤综合征）、黑色丘疹性皮肤病（DPN）、表皮痣综合征（ENS）、普通鳞癣、传染性软疣、结节性痒疹和黑棘皮症（AN）。

[0127] 肺部紊乱的例子包括但不限于在 2005 年 10 月 27 日公开的美国申请公开 No. 2005/0239842A1 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括肺高血压和相关紊乱。肺高血压和相关紊乱的例子包括但不限于：原发性肺高血压（PPH）；继发性肺高血压（SPH）；家族性 PPH；散发性 PPH；前毛细血管肺高血压；肺动脉高血压（PAH）；肺动脉高血压；自发性肺高血压；血栓性肺动脉病（TPA）；致丛性肺动脉病；功能性类 I ~ IV 肺高血压；和涉及到、与其相关或隶属于以下疾病的肺高血压：左心室异常、二尖瓣疾病、缩窄性心包炎、主动脉瓣狭窄、心肌症、纵隔囊纤维化、肺静脉畸形引流、肺静脉闭塞病、胶原血管疾病、先天性心脏病、HIV 病毒感染、药物和毒素如氟苯丙胺、先天性心脏病、肺静脉高血压、慢性阻塞性肺病、间质性肺病、睡眠紊乱性呼吸、肺泡换气不足、慢性高原病、新生儿肺病、肺泡 - 毛细血管发育不良、镰状细胞病、其他凝聚病、慢性血栓性栓塞、结缔组织疾病、狼疮（包括全身和皮肤狼疮）、血吸虫病、肉状瘤病或肺毛细血管瘤。

[0128] 石棉相关的紊乱的例子包括但不限于在 2005 年 5 月 12 日公开的美国申请公开 No. 2005/0100529 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括但不限于间皮瘤、石棉

沉滞症、恶性渗出性胸膜炎、良性渗出性渗出物、胸膜斑、胸膜钙化、扩散性胸膜增厚、圆形肺不张、纤维化块和肺癌。

[0129] 寄生疾病的例子包括但不限于在 2006 年 7 月 13 日公开的美国申请公开 No. 2006/0154880 中所述的那些,在此引入作为参考。寄生疾病包括由人细胞内寄生虫引起的疾病和紊乱,例如但不限于 *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondil*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. 和 *O. volvulus*。也包括由非人细胞内寄生虫引起的其他疾病和紊乱,例如但不限于 *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytawczoonfelis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp. 和 *Theileria* ssp.。具体例子包括但不限于疟疾、巴贝西虫病、锥虫病、利什曼病、弓形体病、脑膜脑炎、角膜炎、变形虫病、贾第鞭毛虫病、隐孢子虫病、等孢球虫病、圆孢球虫病、微孢子虫病、蛔虫病、鞭虫病、钩虫病、粪类圆线虫病、弓蛔线虫病、旋毛虫病、淋巴丝虫病、盘尾丝虫病、丝虫病、血吸虫病和动物血吸虫引起的皮炎。

[0130] 免疫缺失紊乱的例子包括但不限于 2005 年 11 月 30 日提交的美国申请 No. 11/289,723 中所述的那些。具体例子包括但不限于腺苷脱氨酶缺失、正常或上升 Ig 的抗体缺失、ataxia-tenlangiectasia、裸淋巴细胞综合征、普通易变免疫缺失、高 -IgM 的 Ig 缺失、Ig 重链缺失、IgA 缺失、胸腺瘤的免疫缺失、网状组织发育不全、Nezelof 综合征、选择性 IgG 亚类缺失、婴儿暂时性低丙种球蛋白血症、Wiscott-Aldrich 综合征、X-连锁无丙种球蛋白血症、X-连锁严重联合免疫缺陷病免疫缺失。

[0131] CNS 紊乱的例子包括但不限于在 2005 年 6 月 30 日公开的美国申请公开 No. 2005/0143344 中所述的那些,在此引入它们作为参考。具体例子包括但不限于肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化症、其他神经免疫疾病如妥瑞氏症、谵妄、或在短时间内发生的意识紊乱、健忘症或在无其他中枢神经系统损害下发生的离散记忆缺陷。

[0132] CNS 损伤和相关综合征的例子包括但不限于在 2006 年 6 月 8 日公开的美国申请公开 No. 2006/0122228 中所述的那些,在此引入作为参考。具体例子包括但不限于 CNS 损伤/损害和相关综合征,包括但不限于原发性脑损伤、继发性脑损伤、创伤性脑损伤、局部脑损伤、弥漫性轴索损伤、头部损伤、震荡、震荡后综合征、大脑挫伤和破口、硬脑膜下血肿、表皮血肿、创伤后癫痫症、慢性植物状态、完全 SCI、不完全 SCI、急性 SCI、亚急性 SCI、慢性 SCI、中央脊髓综合征、Brown-Sequard 综合征、前脊髓综合征、脊髓圆锥综合征、马尾综合征、神经性休克、脊髓性休克、认识水平变化、头痛、恶心、呕吐、记忆损失、头昏眼花、复视、视力模糊、情绪不稳定、睡眠干扰、易怒、不能集中、神经过敏、行为损伤、认知缺失和癫痫。

[0133] 其他疾病或紊乱包括但不限于病毒性、遗传性、过敏性和自身免疫疾病。具体例子包括但不限于 HIV、肝炎、成人呼吸性窘迫综合征、骨吸收疾病、慢性肺炎性疾病、皮炎、囊性纤维化病、感染性休克、脓毒症、内毒素性休克、血液动力学休克、脓毒症综合征、预后缺血再灌注损伤、纤维变性疾病、恶病质、移植物抗宿主疾病、移植排斥、自体免疫疾病、类风湿性脊椎炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、炎性肠病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、麻疯病中的 ENL、辐射损伤、哮喘或高含氧肺泡损伤。

[0134] 动脉硬化症和相关病症的例子包括但不限于在 2002 年 5 月 9 日公开的美国申请公开 No. 2002/0054899 中所述的那些, 在此引入作为参考。具体例子包括但不限于涉及到动脉硬化症的所有病症形式, 包括血管干预后的再狭窄, 如血管成形术、血管内支架、动脉粥样物质切除和移植。本发明包括血管干预的所有形式, 包括心血管和肾系统疾病, 例如但不限于肾血管成形术、经皮冠状动脉介入 (PCI)、经皮腔内冠状动脉血管成形术 (PTCA)、颈内动脉经皮血管成形术 (PTA)、冠脉旁路移植、支架干预的血管成形术、髂骨的外周血管经皮介入、股骨或腿弯部动脉和使用浸渍人造移植物的手术干预。下表提供可能需要治疗的主要全身动脉, 本发明包括所有这些:

[0135]

动脉	供应的体区
腋窝动脉	肩和腋窝
臂动脉	上臂
头臂动脉	头、颈和臂
腹腔动脉	分成左胃、脾和肝动脉
颈总动脉	颈
髂总动脉	分成外髂动脉和内髂动脉
冠状动脉	心
深股骨动脉	大腿
手指动脉	指
足背动脉	足
外颈动脉	颈和外头区
外髂动脉	髂骨动脉
股骨动脉	大腿
胃动脉	胃
肝动脉	肝、胆囊、胰腺和十二指肠
肠系膜下动脉	降结肠、直肠和盆壁
内颈动脉	颈和内头区
内髂动脉	直肠、膀胱、外生殖器、臀部肌肉、子宫和阴道
左胃动脉	食道和胃
中骶骨动脉	骶骨
卵巢动脉	卵巢
掌弓动脉	手
腓骨动脉	小腿
腿弯部动脉	膝
后胫骨动脉	小腿
肺动脉	肺
桡动脉	前臂
肾动脉	肾
脾动脉	胃、胰腺和脾
锁骨下动脉	肩
肠系膜上动脉	胰腺、小肠、升结肠和横结肠
睾丸动脉	睾丸
尺骨动脉	前臂

[0136] 不良睡眠和相关综合征的例子包括但不限于在 2005 年 10 月 6 日公开的美国申请公开 No. 2005/0222209A1 中所述的那些,在此引入作为参考。具体例子包括但不限于打鼾、睡眠呼吸暂停、失眠症、嗜眠发作、不宁腿综合症、夜惊、梦游和睡眠进食以及与慢性神经性或炎性病症相关的不良睡眠。慢性神经性或炎性病症包括但不限于复杂性区域疼痛综合

症、慢性下背痛、肌肉骨骼疼痛、关节炎、神经线病变、与癌症相关的疼痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合症、内脏痛、膀胱痛、慢性胰腺炎、神经病（糖尿病性、疱疹后、创伤性或炎性）和神经退行性疾病，如帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、亨廷顿舞蹈病、运动徐缓；肌肉强直；帕金森震颤；帕金森步态；运动冻结；抑郁症；长期记忆缺失，Rubinstein-Taybi 综合症 (RTS)；痴呆症；姿势不稳定；运动机能减退性障碍；synuclein 障碍；多系统萎缩；纹状体黑质变性；橄榄体脑桥小脑萎缩；Shy-Drager 综合征；具有帕金森病特征的运动神经元病；Lewy 小体痴呆症； τ (Tau) 病理学障碍；进行性核上麻痹；皮质基底变性；额颞性痴呆症；淀粉样蛋白病变性疾病；中等认识缺失；伴有帕金森综合症的阿尔茨海默病；威尔逊 (Wilson) 病；Hallervorden-Spatz 病；Chediak-Hagashi 病；SCA-3 脊髓小脑性共济失调；X- 遗传性 (linked) 张力障碍性帕金森病；蛋白酶转染因子疾病；运动过度性障碍；舞蹈症；颤搐；张力障碍性震颤；肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)；CNS 创伤及肌阵挛。

[0137] 血红蛋白病和相关紊乱的例子包括但不限于在 2005 年 6 月 30 日公开的美国申请公开 No. 2005/0143420A1 中所述的那些，在此引入作为参考。具体例子包括但不限于血红蛋白病、镰刀型细胞贫血病和与 CD34⁺ 细胞分化相关的任何其他紊乱。

[0138] TNF α 相关紊乱的例子包括但不限于在 WO 98/03502 和 WO98/54170 中所述的那些，在此引入它们的全部内容作为参考。具体例子包括但不限于：内毒素休克或中毒性休克综合征；恶病质；成人呼吸性窘迫综合征；骨吸收疾病如关节炎；血钙过多；移植物抗宿主反应；脑疟疾；炎症；肿瘤生长；慢性肺部炎症性疾病；再灌注损伤；心肌梗塞；中风；循环性休克；类风湿性关节炎；节段性回肠炎；HIV 感染和 AIDS；其他相关紊乱，如类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、银屑病关节炎和其他关节炎病症、脓毒性休克、脓毒病、内毒素休克、移植物抗宿主疾病、萎缩病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、麻疯病中的 ENL、HIV、AIDS 和 AIDS 中的机会感染；紊乱，如脓毒性休克、脓毒病、内毒素休克、血液动力学休克和脓毒病综合征、预后缺血再灌注损伤、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、牛皮癣、充血性心衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植排斥、致癌或癌症性病症、哮喘、自身免疫疾病、辐射损伤和高含氧损伤；病毒性感染，如疱疹病毒引起的感染；病毒性结膜炎；或遗传性过敏性皮炎。

[0139] 在其他实施方案中，还包括本发明提供的制剂、组合物或剂型在各种免疫应用中的用途，尤其是作为疫苗助剂，特别是抗癌疫苗助剂，如在 2007 年 3 月 1 日公开的美国申请公开 No. 2007/0048327 中所述的，在此引入其全部内容作为参考。这些实施方案还涉及本发明提供的组合物、制剂或剂型与疫苗联用以治疗或预防癌症或传染性疾病的用途，以及其他各种用途，如过敏性反应的减少或脱敏。

5. 实施例

[0140] 结合以下实施例可以更充分地理解本发明提供的实施方案。这些实施例意图对本发明提供的药物组合物和剂型进行说明，但不以任何方式限制。

[0141] 5.1 实施例 1：0.5mg 强度的 Pomolidomide 剂型胶囊

[0142] 表 1 显示在 4# 胶囊中 0.5mg 强度的 pomolidomide 单一剂量单位的批配方和单一配方。

[0143] 表 1. 0.5mg 强度的 pomolidomide 胶囊的配方

[0144]

材料	重量%	量(mg/胶囊)
Pomolidomide	~1%	0.5*
淀粉 1500	56%	35
硬脂富马酸钠(PRUV)	~0.3%	0.16
喷雾干燥的甘露醇(Mannogem EZ)	余量	余量
总量	100.0%	62.5

[0145] *表示相应于提供 0.5mg 的 pomolidomide 功效的 pomolidomide 量。

[0146] Pomolidomide 通过 35 目筛。甘露醇和淀粉分别通过 25 目筛。Pomolidomide 与一部分甘露醇和淀粉预共混。预共混物碾磨通过 0.039 英寸的筛子。余下的甘露醇和淀粉也碾磨通过 0.039 英寸的筛子。将预共混物与余下的甘露醇和淀粉共混。向该共混物中,进一步共混通过 60 目筛的富马酸钠。最终共混物封装入 4# 胶囊。

[0147] 5.2 实施例 2 :1mg 强度的 Pomolidomide 剂型胶囊

[0148] 表 2 显示在 4# 胶囊中 1mg 强度的 pomolidomide 单一剂量单位的批配方和单一配方。

[0149] 表 2. 1mg 强度的 pomolidomide 胶囊的配方

[0150]

材料	重量%	量(mg/胶囊)
Pomolidomide	~1%	1*
淀粉 1500	56%	70
硬脂富马酸钠(PRUV)	~0.3%	0.32
喷雾干燥的甘露醇(Mannogem EZ)	余量	余量
总量	100.0%	125

[0151] *表示相应于提供 1mg 的 pomolidomide 功效的 pomolidomide 量。

[0152] Pomolidomide 通过 35 目筛。甘露醇和淀粉分别通过 25 目筛。Pomolidomide 与一部分甘露醇和淀粉预共混。预共混物碾磨通过 0.039 英寸的筛子。余下的甘露醇和淀粉也碾磨通过 0.039 英寸的筛子。将预共混物与余下的甘露醇和淀粉共混。向该共混物中,进一步共混通过 60 目筛的富马酸钠。最终共混物封装入 4# 胶囊。

[0153] 5.3 实施例 3 :2mg 强度的 Pomolidomide 剂型胶囊

[0154] 表 3 显示在 2# 胶囊中 2mg 强度的 pomolidomide 单一剂量单位的批配方和单一配方。

[0155] 表 3. 2mg 强度的 pomolidomide 胶囊的配方

[0156]

材料	重量%	量(mg/胶囊)
Pomolidomide	~1%	2*
淀粉 1500	56%	140
硬脂富马酸钠(PRUV)	~0.3%	0.64
喷雾干燥的甘露醇(Mannogem EZ)	余量	余量

[0157]

总量	100.0%	250
----	--------	-----

[0158] *表示相应于提供 2mg 的 pomolidomide 功效的 pomolidomide 量。

[0159] Pomolidomide 通过 35 目筛。甘露醇和淀粉分别通过 25 目筛。Pomolidomide 与一部分甘露醇和淀粉预共混。预共混物碾磨通过 0.039 英寸的筛子。余下的甘露醇和淀粉也碾磨通过 0.039 英寸的筛子。将预共混物与余下的甘露醇和淀粉共混。向该共混物中,进一步共混通过 60 目筛的富马酸钠。最终共混物封装入 2# 胶囊。

[0160] 5.4 实施例 4:3mg 强度的 Pomolidomide 剂型胶囊

[0161] 表 4 显示在 2# 胶囊中 3mg 强度的 pomolidomide 单一剂量单位的批配方和单一配方。

[0162] 表 4. 3mg 强度的 pomolidomide 胶囊的配方

[0163]

材料	重量%	量(mg/胶囊)
Pomolidomide	~1.6%	3*
淀粉 1500	56%	100.8
硬脂富马酸钠(PRUV)	~0.3%	0.45
喷雾干燥的甘露醇(Mannogem EZ)	余量	余量
总量	100.0%	180

[0164] *表示相应于提供 3mg 的 pomolidomide 功效的 pomolidomide 量。

[0165] Pomolidomide 通过 35 目筛。甘露醇和淀粉分别通过 25 目筛。Pomolidomide 与一部分甘露醇和淀粉预共混。预共混物碾磨通过 0.039 英寸的筛子。余下的甘露醇和淀粉也碾磨通过 0.039 英寸的筛子。将预共混物与余下的甘露醇和淀粉共混。向该共混物中,进一步共混通过 60 目筛的富马酸钠。最终共混物封装入 2# 胶囊。

[0166] 5.5 实施例 5:4mg 强度的 Pomolidomide 剂型胶囊

[0167] 表 5 显示在 2# 胶囊中 4mg 强度的 pomolidomide 单一剂量单位的批配方和单一配方。

[0168] 表 5. 4mg 强度的 pomolidomide 胶囊的配方

[0169]

材料	重量%	量(mg/胶囊)
Pomolidomide	~1.6%	4*
淀粉 1500	56%	134.4
硬脂富马酸钠(PRUV)	~0.3%	0.6
喷雾干燥的甘露醇(Mannogem EZ)	余量	余量
总量	100.0%	240

[0170]

[0171] *表示相应于提供 4mg 的 pomolidomide 功效的 pomolidomide 量。

[0172] Pomolidomide 通过 35 目筛。甘露醇和淀粉分别通过 25 目筛。Pomolidomide 与一部分甘露醇和淀粉预共混。预共混物碾磨通过 0.039 英寸的筛子。余下的甘露醇和淀粉也碾磨通过 0.039 英寸的筛子。将预共混物与余下的甘露醇和淀粉共混。向该共混物中,进一步共混通过 60 目筛的富马酸钠。最终共混物封装入 2# 胶囊。

[0173] 5.6 实施例 6 :5mg 强度的 Pomolidomide 剂型胶囊

[0174] 表 6 显示在 1# 胶囊中 5mg 强度的 pomolidomide 单一剂量单位的批配方和单一配方。

[0175] 表 6. 5mg 强度的 pomolidomide 胶囊的配方

[0176]

材料	重量%	量(mg/胶囊)
Pomolidomide	~2%	5*
淀粉 1500	56%	168
硬脂富马酸钠(PRUV)	~0.3%	0.75
喷雾干燥的甘露醇(Mannogem EZ)	余量	余量
总量	100.0%	300

[0177] *表示相应于提供 5mg 的 pomolidomide 功效的 pomolidomide 量。

[0178] Pomolidomide 通过 35 目筛。甘露醇和淀粉分别通过 25 目筛。Pomolidomide 与一部分甘露醇和淀粉预共混。预共混物碾磨通过 0.039 英寸的筛子。余下的甘露醇和淀粉也碾磨通过 0.039 英寸的筛子。将预共混物与余下的甘露醇和淀粉共混。向该共混物中,进一步共混通过 60 目筛的富马酸钠。最终共混物封装入 1# 胶囊。

[0179] 5.7 实施例 7 :制剂的稳定性

[0180] 在 40℃ /75% RH 下评估加速稳定性,测定在最初、1 个月、3 个月和 6 个月的时间内的杂质水平。也评估在 0-24 个月内在 25℃ /60% RH 下的长期稳定性。为测定杂质水平,利用 HPLC 梯度方法,使用下列条件:

[0181] 柱:Zorbax SB-CN, 150mm×4.6mm id, 5 μm 粒径

[0182] 温度:常温

[0183] 流动相:A:10/90 甲醇 /0.1% 三氟乙酸

[0184] B:80/20 甲醇 /0.1% 三氟乙酸

[0185]	梯度分布 :时间 (min)	% A	% B
[0186]	0	90	10
[0187]	5	90	10
[0188]	50	20	80
[0189]	51	90	10
[0190]	60	90	10

[0191] 流量 :1.0mL/min

[0192] 进样量 :25 μ L

[0193] 检测 :UV, 240nm

[0194] 运行时间 :60 分钟。

[0195] 从实验中可以观察到,本发明提供的制剂中的杂质在整个调查时间期限内保持可忽略。剂型的性能特性也整个调查时间期限内也保持。这些结果表明,本发明提供的制剂对于临床和其他用途具有足够的稳定性。

[0196] 虽然本发明提供了某些特定实施方案的实施例,但是本领域技术人员很显然可以作出各种变化和修改。这些修改也意图涵盖在所附权利要求书的范围内。