

ÖZET

4-AMİNO-2-(2,6-DİOKSOPİPERİDİN-3-İL)İZİNDOLİN-1,3-DİYON'UN FORMÜLASYONLARI

5

Burada, 4-amino-2-(2,6- dioksopiperidin-3-il)izoindolin-1,3-
diyon, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir
stereoizomeri, ön ilacı, tuzu, solvatu, hidratı veya
klatratının, farmasötik bileşimler ve tek birim dozaj formları
10 sunulmaktadır. Ayrıca, kanser veya enflamatuvar bir hastalık
gibi çeşitli bozuklukları tedavi etme, yönetme veya önleme
yöntemleri de sunulmaktadır.

İSTEMLER

1. Bir farmasötik dozaj formu olup, özelliği; aşağıdakileri içermesidir: (i) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat, hidrat veya klatratı; ve (ii) mannitol ve nişasta.
2. İstem 1'in farmasötik dozaj formu olup, özelliği; burada dozaj formunun aşağıdakileri içermesidir: (i) pomalidomid, ve (ii) mannitol ve nişasta.
3. İstem 1 veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; bir hastaya oral uygulamaya yönelik olmasıdır.
4. İstem 1'in farmasötik dozaj formu olup, özelliği; pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomeri, tuzu, solvatı, hidratı veya klatratının miktarının 0,5 mg ila 5 mg arasında olması; veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; pomalidomidin miktarının, 0,5 mg ila 5 mg arasında olmasıdır.
5. İstem 1'in farmasötik dozaj formu olup, özelliği; pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomeri, tuzu, solvatı, hidratı veya klatratının miktarının 1 mg ila 5 mg arasında olması; veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; pomalidomidin miktarının, 1 mg ila 5 mg arasında olmasıdır.
6. İstem 1'in farmasötik dozaj formu olup, özelliği; pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomeri, tuzu, solvatı, hidratı veya klatratının miktarının, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg veya 5 mg'dan oluşan gruptan seçilmesi; veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; pomalidomid miktarının, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg veya 5 mg arasından seçilmesidir.
7. İstem 1 veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup,

özelliği; burada farmasötik dozaj formunun, laktozsuz olmasıdır.

8. İstem 1 veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; burada mannitolün, püskürtülerek kurutulmuş mannitol olmasıdır.

5 **9.** İstem 1 veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; burada nişastanın, prejelatinize nişasta olmasıdır.

10. İstem 1 veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; burada dozaj formundaki mannitol : nişasta oranının, 1:1 ila 1:1,5, tercihen 1:1 ila 1:1,3 olmasıdır.

10 **11.** İstem 1 veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; ayrıca bir kaydırıcı madde içermesi, tercihen burada kaydırıcı maddenin, sodyum stearil fumarat (PRUV) olmasıdır.

12. İstem 1 veya istem 2'nin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; burada mannitol ve nişastanın farmasötik dozaj
15 formunun toplam ağırlığının 90 ila 99 ağırlık yüzdesini oluşturmasıdır.

13. Önceki istemlerden herhangi birinin farmasötik dozaj formu olup, özelliği; burada farmasötik dozaj formunun, bir tablet, bir kapsülüsü tablet, ve bir kapsülden oluşan gruptan seçilen
20 bir oral dozaj birimi formu olmasıdır.

14. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir farmasötik dozaj formu olup, özelliği; TNF α ilgili bozuklukların tedavi, önlenme ve/veya yönetilmesinin bir yönteminde kullanıma yönelik olmasıdır.

25 **15.** Önceki istemlerden herhangi birine göre bir farmasötik dozaj formu olup, özelliği; kanserin tedavi, önlenme ve/veya yönetilmesinin bir yönteminde kullanıma yönelik olmasıdır, tercihen burada kanser, multipl miyelomadır.

TARİFNAME

4-AMINO-2- (2,6-DİOKSOPİPERİDİN-3-İL) İZİNDOLİN-1,3-DİON' UN FORMÜLASYONLARI

5

1. BULUŞUN ALANI

Burada, pomalidomidin, *başka bir deyişle*, 4- amino-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)izoindolin-1,3-dion veya CC-4047'nin formülasyonları ve dozaj formları sağlanmaktadır. Bu formülasyonlar, ayrıca yöntemlerde kullanıma yöneliktir.

2. BULUŞUN ARKAPLANI

İlaç maddeleri, genellikle çeşitli ve uzmanlaşmış farmasötik fonksiyonlara hizmet eden bir veya daha fazla başka ajanla kombinasyon halinde bir formülasyonun parçası olarak uygulanır. Farmasötik eksipiyanların seçici kullanımıyla çeşitli tiplerde dozaj formları hazırlanabilir. Farmasötik yardımcı maddeler, örneğin, çözünürlük, seyreltme, kalınlaşma, dengeleme, muhafaza, renklendirme, tat vericiler ve benzeri gibi çeşitli işlevlere sahip olup, farmasötik formülasyonlara birçok farklı yoldan katkıda bulunurlar. Bir aktif ilaç maddesi formüle edilirken yaygın olarak düşünülen özellikler arasında, biyoyararlanım, üretim kolaylığı, uygulama kolaylığı ve dozaj formunun stabilitesi bulunur. Formüle edilecek olan aktif ilaç maddesinin değişken özelliklerinden dolayı, dozaj formları tipik olarak, avantajlı fiziksel ve farmasötik özelliklere ulaşmak için aktif ilaç maddesine özel olarak uyarlanmış farmasötik eksipiyanlar gerektirir.

CC-4047 olarak da bilinen pomalidomid, kimyasal olarak 4-amino-2- (2,6-dioksopiperidin-3-il)izoindolin-1,3-diyon olarak isimlendirilir. Pomalidomid, örneğin, LPS kaynaklı monosit TNF α , IL-1B, IL-12, IL-6, MIP-1, MCP-1, GM-CSF, G-CSF ve COX-2 üretimini inhibe eden bir immünomodülatör bileşiğidir. Bileşiğin, T hücrelerinin aktivasyonunu birlikte uyardığı da

bilinmektedir. Pomalidomid ve bileşiğın sentezlenmesi yöntemi, örneğın ABD Patenti No. 5,635,517'de açıklanmaktadır.

ABD 2007/155791 A1, bir insanda kutanöz lupusu tedavi etme yöntemleri ile ilgilidir.

5 Çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle, pomalidomid, çeşitli hastalıkların veya rahatsızlıkların tedavisinde, önlenmesinde ve/veya yönetiminde faydalıdır. Dolayısıyla, avantajlı fiziksel ve farmasötik özelliklere sahip olan pomalidomid dozaj formlarına ihtiyaç vardır.

10 3. BULUŞUN ÖZETİ

Burada, (i) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat, hidrat veya klatratının, ve (ii) mannitol ve nişastanın farmasötik dozaj formları, sağlanmaktadır. Ayrıca burada, bu formülasyonlar, TNF α ilgili bozuklukları tedavi etme, yönetme ve/veya önleme yöntemlerinde kullanıma yönelik olarak sağlanmaktadır. Ayrıca burada, kanseri tedavi etme, yönetme ve/veya önleme yöntemlerinde kullanıma yönelik olan bu formülasyonlar sağlanmıştır, burada kanser multipl miyelomdur.

20 3.1. TANIMLAR

Burada kullanıldığı şekilde ve aksi belirtilmedikçe, bir bileşiğı "esasen içermeyen" bir bileşim ifadesi, bileşimin ağırlıkça yaklaşık yüzde 20'den az, daha tercihen ağırlıkça yaklaşık yüzde 10'dan az, daha da tercihen ağırlıkça yaklaşık yüzde 5'ten az ve en çok tercih edilen durumda ağırlıkça yaklaşık yüzde 3'ten az bileşik içerdiği anlamına gelir.

Burada kullanıldığı şekilde ve aksi belirtilmedikçe, "stereomerik olarak saf" terimi, bir bileşiğın bir stereoizomerini içeren ve esas olarak o bileşiğın diğer stereoizomerlerini içermeyen bir bileşim anlamına gelir. Örneğın, bir kiral merkeze sahip olan bir bileşiğın stereomerik olarak saf bir bileşimi, bileşiğın zıt enantiyomerini esas

olarak içermeyecektir. İki kiral merkeze sahip olan bir bileşiğin stereomerik olarak saf bir bileşimi, bileşiğin diğer diastereomerlerini esas olarak içermeyecektir. Tipik bir stereomerik olarak saf bileşik, ağırlıkça yaklaşık yüzde 5 80'inden fazla bileşiğin bir stereoizomerini ve ağırlıkça yaklaşık yüzde 20'sinden daha az bileşiğin diğer stereoizomerlerini, daha tercihen ağırlıkça yaklaşık yüzde 90'ından daha fazla bileşiğin bir stereoizomerini ve ağırlıkça yaklaşık yüzde 10'undan daha az bileşiğin diğer 10 stereoizomerlerini, daha da tercihen ağırlıkça yaklaşık yüzde 95'inden fazla bileşiğin bir stereoizomerini ve ağırlıkça yaklaşık yüzde 5'inden daha az bileşiğin diğer stereoizomerlerini ve bilhassa tercihen ağırlıkça yaklaşık yüzde 97'sinden fazla bileşiğin bir stereoizomeri ve ağırlıkça 15 yaklaşık yüzde 3'ünden daha az bileşiğin diğer stereoizomerlerini içerir.

Burada kullanıldığı ve aksi belirtilmediği sürece "enantiomerik olarak saf" terimi, bir kiral merkeze sahip bir bileşiğin stereomerik olarak saf bir bileşimi anlamına gelir.

20 Burada kullanıldığı şekilde, aksi belirtilmedikçe, "farmasötik olarak kabul edilebilir tuz(lar)" terimi, burada kullanıldığı şekilde, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, talidomidin asidik veya bazik parçalarını ifade eder. Bazik parçalar, çeşitli inorganik ve organik asitlerle çok çeşitli 25 tuzlar oluşturabilirler. Bu tür bazik bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir asit ilave tuzlarını hazırlamak için kullanılabilecek asitler, toksik olmayan asit ilave tuzları, yani farmakolojik olarak kabul edilebilir anyonları içeren tuzları oluşturanlardır. Uygun organik asitler arasında, 30 bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, maleik, fumarik, benzoik, askorbik, süksinik, asetik, formik, oksalik, propiyonik, tartarik, salisilik, sitrik, glukonik, laktik, mandelik, sinnamik, oleik, tannik, aspartik, stearik, palmitik, glikolik, glutamik, glukonik, glukaronik, sakkarik, izonikotinik,

metansülfonik, etansülfonik, p-tolüensülfonik, benzensülfonik asitler veya pamoik (başka bir deyişle, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroksi-3-naftoat) asitler bulunur. Uygun inorganik asitler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, hidroklorik, 5 hidrobromik, hidroiyodik, sülfürik, fosforik veya nitrik asitler bulunur. Bir amin parçası içeren bileşikler, yukarıda belirtilen asitlere ek olarak, çeşitli amino asitlerle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar oluşturabilir. Doğada asidik olan kimyasal parçalar, farmakolojik olarak kabul edilebilir çeşitli 10 katyonlarla baz tuzları oluşturabilirler. Bu tür örnek tuzlar arasında, alkali metal veya toprak alkali metal tuzları ve özellikle, kalsiyum, magnezyum, sodyum, lityum, çinko, potasyum veya demir tuzları bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde, ve aksi belirtilmedikçe, 15 "solvat" terimi, burada sağlanan bir bileşik veya bunun bir tuzu anlamına gelir, bu da ayrıca, kovalent olmayan moleküller arası kuvvetlerle bağlı bir stokiyometrik veya stokiyometrik olmayan miktarda çözücü içerir. Çözücünün su olduğu yerde solvat bir "hidrat"tır.

20 Ayrıca ve aksi belirtilmediği sürece, "ön ilaç" terimi, bileşiği sağlamak üzere biyolojik koşullar altında (in vitro veya in vivo) hidrolize olabilen veya tepkimeye girebilen bir bileşiğin bir türevini ifade eder. Ön ilaç örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, biyohidrolize olabilir 25 parçalar örneğin biyohidrolize olabilir amitler, biyohidrolize olabilir esterler, biyohidrolize olabilir karbamatlar, biyohidrolize olabilir karbonatlar, biyohidrolize olabilir üreidler ve biyohidrolize olabilir fosfat analogları içeren talidomid türevleri bulunur. Diğer ön ilaç örnekleri arasında - 30 NO, -NO₂, -ONO veya -ONO₂ parçaları içeren talidomid türevleri bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde ve aksi belirtilmedikçe, "biyohidrolize olabilir karbamat," "biyohidrolize olabilir karbonat," "biyohidrolize olabilir üreid," "biyohidrolize

olabilir fosfat" terimleri, aşağıdaki iki hususun herhangi birine konu bir bileşiğin sırasıyla bir karbamat, karbonat, üreid veya fosfat olduğu anlamına gelir: 1) bileşiğin biyolojik aktivitesine müdahale etmez, ancak alım, etki süresi veya etki başlangıcı gibi in vivo bileşik avantajlı özelliklerini sağlayabilir; veya 2) biyolojik olarak aktif değildir, ancak in vivo olarak biyolojik olarak aktif bileşiğe dönüştürülür. Biyohidrolize olabilir karbamat örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, düşük alkilaminler, ornatılmış etilendiaminler, aminoasitler, hidroksialkilaminler, heterosiklik ve hetero aromatik aminler ve polieter aminler bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde ve aksi belirtilmedikçe, "biyohidrolize olabilir ester" terimi, aşağıdakilerden herhangi birine sahip bir bileşiğin esteri anlamına gelir: 1) bileşiğin biyolojik aktivitesine müdahale etmez, ancak alım, etki süresi veya etki başlangıcı gibi in vivo bileşik avantajlı özelliklerini sağlayabilir; veya 2) biyolojik olarak aktif değildir, ancak in vivo olarak biyolojik olarak aktif bileşiğe dönüştürülür. Biyohidrolize olabilir ester örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, düşük alkil esterleri, alkoksiasiloksi esterleri, alkil asilamino alkil esterleri ve kolin esterleri bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde ve aksi belirtilmedikçe, "biyohidrolize olabilir amit" terimi, aşağıdakilerden herhangi birine sahip bir bileşiğin amit anlamına gelir: 1) bileşiğin biyolojik aktivitesine müdahale etmez, ancak alım, etki süresi veya etki başlangıcı gibi in vivo bileşik avantajlı özelliklerini sağlayabilir; veya 2) biyolojik olarak aktif değildir, ancak in vivo olarak biyolojik olarak aktif bileşiğe dönüştürülür. Biyohidrolize olabilir amit örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, düşük alkil amitleri, α -amino asit amitleri, alkoksiasil amitleri ve alkilaminoalkilkarbonil amitleri bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde ve aksi belirtilmedikçe, "tedavi et" "tedavi etmek" ve "tedavi" terimleri, belirtilen hastalık veya rahatsızlıktan muzdarip bir hastada oluşan bir etkinlik tasarlamakta olup, bu etkinlik, hastalığın veya rahatsızlığın şiddetini azaltır veya hastalığın veya rahatsızlığın ilerlemesini geciktirir veya yavaşlatır.

Burada kullanıldığı şekliyle ve aksi belirtilmediği sürece "önleme" ve "önlenmesi" terimleri, bir hastalığın veya bozukluğun veya bir veya daha fazla semptomunun başlamasının, tekrarlanmasının veya yayılmasının önlenmesini ifade eder. "Önlemek", "önleyici" ve "önleme" terimleri, bir hastanın belirtilen hastalık veya rahatsızlıktan muzdarip olmaya başlamadan önce ortaya çıkan, hastalığın veya rahatsızlığın şiddetini engelleyen veya azaltan bir eylemi öngörmektedir.

Burada kullanıldığı ve aksi belirtilmediği sürece, "yönetim", "yönetme" ve "yönetmek" terimleri, hastalık veya rahatsızlıktan muzdarip bir hastada belirtilen hastalık veya rahatsızlığın tekrarlanmasının önlenmesi ve/veya hastalık veya rahatsızlıktan muzdarip bir hastanın remisyonda kaldığı sürenin uzatılması anlamına gelir. Terimler, hastalığın veya bozukluğun eşiğini, gelişimini ve/veya süresini değiştirmeyi veya bir hastanın hastalığa veya bozukluğa tepki verme şeklini değiştirmeyi kapsar.

Burada kullanıldığı şekilde ve aksi belirtilmedikçe, "yaklaşık" terimi, bir bileşimin veya bir dozaj formunun bileşenlerinin dozları, miktarları veya ağırlıkça yüzdeleri ile bağlantılı olarak kullanıldığında, belirtilen doz, miktar veya ağırlık yüzdesi kapsandığında elde edilene eşdeğer bir farmakolojik etki sağlamak için teknikte uzman kimselerce tanınan bir doz, miktar veya ağırlık yüzdesi anlamına gelir. Spesifik olarak, "yaklaşık" terimi, belirtilen dozun %30, %25, %20, %15, %10 veya %5'i içindeki bir dozu, miktarı veya ağırlık yüzdesini belirtir.

Burada kullanıldığı ve aksi belirtilmediği sürece, bir formülasyon veya bir dozaj formu ile bağlantılı olarak kullanıldığında "kararlı" terimi, formülasyonun veya dozaj formunun, belirli bir süre boyunca çözündürülmüş halde kalan ve önemli ölçüde bozulmayan veya toplanmayan veya başka türlü değiştirilmeyen (örneğin, HPLC tarafından belirlendiği gibi) etken bileşeni anlamına gelir. Bazı uygulamalarda, yaklaşık yüzde 70 veya daha büyük, yaklaşık yüzde 80 veya daha büyük veya yaklaşık yüzde 90 veya daha büyük bileşik, belirtilen süreden sonra dahi çözünür olarak kalır.

4. BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

Burada, (i) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat, hidrat veya klatratı; ve (ii) mannitol ve nişastanın farmasötik dozaj formları sağlanmaktadır. Bazı uygulamalarda, dozaj formları, bir hastaya oral uygulama için uygundur. Başka uygulamalarda, burada sağlanan dozaj formları avantajlı fiziksel ve/veya farmakolojik özellikler sergiler. Böyle özellikler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, test kolaylığı, içerik tekdüzeliği, imal için akış özellikleri, çözünme ve biyoyararlanım ve stabilite bulunur. Belirli uygulamalarda, burada sağlanan dozaj formları, soğutma olmadan en az yaklaşık 12 ay, en az yaklaşık 24 ay veya en az yaklaşık 36 aylık bir raf ömrüne sahiptir.

Ayrıca burada, farmasötik bileşimleri ve burada sağlanan dozaj formlarını içeren kitler sağlanmaktadır. Ayrıca burada, bir hastalığın veya durumun tedavisi, yönetimi ve/veya önlenmesine yönelik yöntemlerde kullanım için farmasötik bileşimler ve dozaj formları sağlanmaktadır ve bunlar, ihtiyacı olan bir hastaya bir farmasötik bileşim veya burada sağlanan bir dozaj formunun verilmesini içerir.

4.1 Bileşimler ve Dozaj Formları

Bir uygulamada, burada, bir insana oral uygulama için uygun aşağıdakileri içeren tek bir birim dozaj formu sunulmaktadır:

eşit veya daha büyük bir yaklaşık 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150 veya 200 mg miktarında bir etken madde; ve mannitol ve nişasta; burada etken madde, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratıdır. Bazı uygulamalarda, etken madde miktarı, yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 100 mg arasında, yaklaşık 0,5 ila yaklaşık 50 mg arasında, yaklaşık 0,5 ila yaklaşık 25 mg arasında, yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 10 mg arasında, yaklaşık 0,5 ila yaklaşık 5 mg arasında veya yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 5 mg arasındadır. Bir uygulamada, etken madde miktarı, yaklaşık 0,5 mg'dir. Bir başka uygulamada, etken madde miktarı, yaklaşık 1 mg'dir. Bir başka uygulamada, etken madde miktarı, yaklaşık 2 mg'dir. Bir başka uygulamada, etken madde miktarı, yaklaşık 5 mg'dir.

Burada verilen farmasötik bileşimler ve formülasyonlar, kapsüller (örneğin, jel kapaklar), kapletler, tabletler, kaplar, pastiller, dispersiyonlar gibi ayrı dozaj formları, ve her biri bir toz veya granüller halinde önceden belirlenmiş bir miktarda aktif bileşen içeren fitiller, sulu veya sulu olmayan bir sıvı içindeki bir çözelti veya bir süspansiyon, su içinde yağ emülsiyonu veya yağda su sıvı emülsiyonu olarak sunulabilir. Kullanım kolaylığı nedeniyle, tabletler, kapletler ve kapsüller, tercih edilen bir oral dozaj birimi formunu temsil eder.

Tabletler, kapsülüksü tabletler ve kapsüller tipik olarak yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 500 mg arasında farmasötik bileşim (başka bir deyişle, etken madde ve yardımcı madde) içerir. Kapsüller, herhangi bir boyutta olabilir. Standart boyutlara örnekler arasında, #000, #00, #0, #1, #2, #3, #4, ve #5 bulunur. Bakınız, örneğin, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, sayfa 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18'inci baskı, 1990). Bazı uygulamalarda, burada sunulan kapsüllerin boyutu, boyut #1 veya daha büyük, #2 veya daha büyük veya #4 veya daha büyüktür.

Ayrıca burada, suyun bazı bileşiklerin bozunmasını kolaylaştırabileceğinden hareketle, bir aktif madde içeren susuz

farmasötik bileşimler ve dozaj formları sağlanmaktadır. Örneğin, su ilavesi (örneğin, yüzde 5), raf ömrünü, başka bir deyişle, raf ömrü veya formülasyonların zaman içindeki kararlılığı gibi özellikleri belirlemek için uzun süreli depolamayı, uyarmanın bir yolu olarak farmasötik teknikte geniş kabul görmüştür. Bakınız, Örneğin, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2'nci Baskı, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, sf. 379-80. Aslında, su ve ısı ayrışmayı hızlandırır. Bu nedenle, nem ve/veya neme yaygın olarak imalat, kullanım, paketlenme, depolama, nakliye ve formülasyonların kullanımı sırasında rastlandığından dolayı suyun bir formülasyon üzerindeki etkisi büyük öneme sahip olabilir.

Susuz bir farmasötik bileşim susuz niteliğini koruyacak şekilde hazırlanmalı ve saklanmalıdır. Buna uygun olarak, bazı uygulamalarda, susuz bileşimler, suya maruz kalmayı önlediği bilinen ve uygun formüller kitlelere dahil edilebilecek malzemeler kullanılarak paketlenir. Uygun paketlenme örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, hermetik olarak mühürlenmiş folyolar, plastik veya benzerleri, birim doz kapları, blister paketleri ve şerit paketler bulunur.

Bu bağlamda, burada, susuz veya düşük su/nem koşulları altında aktif muhteviyatı ve bir ekspiyani karıştırmak suretiyle bir aktif muhteviyat dahil katı bir farmasötik formülasyon hazırlamanın bir yöntemi de tarif edilmektedir, burada içerikler esas olarak susuzdur. Yöntem ayrıca, susuz veya higroskopik olmayan katı formülasyonun düşük nem koşulları altında paketlenmesini içerebilir. Bu şartlar kullanılarak, su ile temas riski azalır ve aktif bileşenin bozulması önlenabilir veya büyük ölçüde azaltılabilir.

Ayrıca burada laktoz içermeyen farmasötik bileşimler ve dozaj formları sağlanmaktadır. Birincil veya ikincil bir amin olan aktif bir bileşeni içeren bileşimler ve dozaj formları tercihen laktoz içermez. Burada kullanıldığı şekilde, "laktozsuz" terimi, varsa, birincil veya ikincil bir amin olan aktif bir terkip

maddesinin bozunma oranını önemli ölçüde arttırmakta yetersiz olan laktoz miktarı anlamına gelir. Burada sağlanan laktoz içermeyen bileşimler, teknikte iyi bilinen ve USP'de listelenen (XXI)/NF (XVI) eksipiyanları içerebilir.

5 Bir uygulamada, pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 10 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, 10 solvat veya klatratı, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 5 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 3 ağırlık yüzdesini 15 oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,5 ila yaklaşık 3 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir 20 stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,5 ila yaklaşık 2 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 1 ağırlık 25 yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 0,8 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat 30 veya klatratı, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 2 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 1,7 ağırlık yüzdesini oluşturur.

Bir uygulamada, etken madde ve taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi, burada tarif edilen başkaca şekillerde harmanlanır. Taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi mannitol ve nişasta içerir. Bir uygulamada, mannitol, 5 püskürtülerek kurutulmuş mannitoldür. Bir başka uygulamada, nişasta, prejelatinize nişastadır.

Bir uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 70 ila yaklaşık 99 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, taşıyıcı, 10 seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 80 ila yaklaşık 99 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 85 ila yaklaşık 99 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, 15 taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 90 ila yaklaşık 99 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 95 ila yaklaşık 99 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, 20 taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 98 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 99 ağırlık yüzdesini oluşturur.

Burada sunulan dozaj formları hem mannitol hem de nişasta içerir. Bir uygulamada, mannitol ve nişasta, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 70 ila yaklaşık 99 arasında ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, mannitol ve nişasta, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 80 ila yaklaşık 99 25 arasında ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, mannitol ve nişasta, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 85 ila yaklaşık 99 arasında ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, mannitol ve nişasta, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 90 ila yaklaşık 99 arasında ağırlık yüzdesini 30 oluşturur.

oluşturur. Bir başka uygulamada, mannitol ve nişasta, toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 95 ila yaklaşık 99 arasında ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, mannitol ve nişasta toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 98 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, mannitol ve nişasta toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 99 ağırlık yüzdesini oluşturur.

Bir uygulamada, dozaj formundaki mannitol: nişasta oranı, yaklaşık 1:1 ila yaklaşık 1:1,5 arasındadır. Bir uygulamada, dozaj formundaki mannitol: nişasta oranı, yaklaşık 1:1,3'tür.

Bir başka uygulamada, dozaj formu bir kaydırıcı madde içerir. Bir uygulamada, dozaj formu yaklaşık 0,2, 0,3, 0,5, 0,6 veya 0,8 mg kaydırıcı madde içerir. Bir başka uygulamada, dozaj formu yaklaşık 0,16, 0,32, 0,64 veya 0,75 mg kaydırıcı madde içerir. Bir uygulamada, kaydırıcı madde, sodyum stearil fumarattır (PRUV).

Bir uygulamada, kaydırıcı madde, *örneğin*, PRUV, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,01 ila yaklaşık 5 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, kaydırıcı madde, *örneğin*, PRUV, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,01 ila yaklaşık 1 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, kaydırıcı madde, *örneğin*, PRUV, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 1 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, kaydırıcı madde, *örneğin*, PRUV, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 0,5 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, kaydırıcı madde, *örneğin*, PRUV, bileşimin toplam ağırlığının yaklaşık 0,2 ila yaklaşık 0,3 ağırlık yüzdesini oluşturur. Bir başka uygulamada, kaydırıcı madde, *örneğin*, PRUV, bileşimin toplam bileşimin ağırlığının yaklaşık 0,25 ağırlık yüzdesini oluşturur.

Bazı uygulamalarda, pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratını, %100'den daha azlık bir saflıkta elde etmek tipik olduğu için,

burada sunulan formülasyonlar ve dozaj formları, bileşimler, formülasyonlar veya %100 saf pomalidomidin belirli bir miktarının potansını sağlayan bir miktarda pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı ihtiva eden dozaj formları olarak tanımlanabilir.

Örneğin, bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren tek bir birim dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 0,5, 1, 2, 3, 4 veya 5 mg potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur; ve 2) sırasıyla yaklaşık 60, 120, 250, 180, 240 veya 300 mg taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi. Bir uygulamada, bir taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesinin miktarı, sırasıyla yaklaşık 62, 124, 248, 177, 236 veya 295 mg'dir.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, yaklaşık 0,5 mg pomalidomid potansı sağlayan bir miktarda bulunur; ve 2) farmasötik olarak kabul edilebilir bir eksipiyan. Bir uygulamada, dozaj formunun toplam ağırlığı, yaklaşık 62,5 mg'dir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 4 veya daha geniş bir kapsülde uygulama için uygundur. Bir uygulamada, yardımcı madde bir taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi içerir. Bir uygulamada, eksipiyanlar, bir taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi ve bir kaydırıcı madde içerir.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 62,5 mg olduğu bir uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi mannitol ve nişasta içerir. Hem mannitol hem de nişastanın dozaj formunda bulunduğu bir uygulamada, dozaj formu yaklaşık 35 mg nişasta içerir ve geri kalan ağırlık nişasta ile doldurulur. Bir uygulamada, mannitol, püskürtülerek kurutulmuş mannitoldür. Bir başka uygulamada, nişasta, prejelatinize nişastadır.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 62,5 mg olduğu ve

bir kayganlaştırıcının mevcut olduğu bir uygulamada, kaydırıcı madde, sodyum stearil fumarattır. Bir düzenekte sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,2 mg miktarında bulunur. Bir uygulamada sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,16 mg miktarında bulunur.

5 Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 0,5 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcut; 2) yaklaşık 35 mg prejelatinize nişasta; 3) 10 yaklaşık 0,16 mg sodyum stearil fumarat; ve 4) dozaj formunun toplam ağırlığını 62,5 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 4 veya daha büyük bir kapsülde uygulama için uygundur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu 15 sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, yaklaşık 1 mg pomalidomid potansı sağlayan bir miktarda bulunur; ve 2) mannitol ve nişasta. Bir uygulamada, dozaj formunun toplam ağırlığı, yaklaşık 125 mg'dir. Bir uygulamada, dozaj formu, 20 boyut 4 veya daha geniş bir kapsülde uygulama için uygundur. Bir uygulamada, ekspiyanlar ayrıca bir kaydırıcı madde içerir.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 125 mg olduğu bir uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi mannitol ve nişasta içerir. Hem mannitol hem de nişastanın dozaj 25 formunda bulunduğu bir uygulamada, dozaj formu yaklaşık 70 mg nişasta içerir ve geri kalan ağırlık nişasta ile doldurulur. Bir uygulamada, mannitol, püskürtülerek kurutulmuş mannitoldür. Bir başka uygulamada, nişasta, prejelatinize nişastadır.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 125 mg olduğu ve 30 bir kayganlaştırıcının mevcut olduğu bir uygulamada, kaydırıcı madde, sodyum stearil fumarattır. Bir düzenekte sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,3 mg miktarında bulunur. Bir uygulamada sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,32 mg miktarında bulunur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 1 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda
5 mevcut; 2) yaklaşık 70 mg prejelatinize nişasta; 3) yaklaşık 0,32 mg sodyum stearil fumarat; ve 4) dozaj formunun toplam ağırlığını 125 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 4 veya daha büyük bir kapsülde uygulama için uygundur.

10 Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, yaklaşık 2 mg pomalidomid potansı sağlayan bir miktarda bulunur; ve 2) mannitol ve nişasta. Bir uygulamada, dozaj formunun toplam
15 ağırlığı, yaklaşık 250 mg'dir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 2 veya daha geniş bir kapsülde uygulama için uygundur. Bir uygulamada, eksipiyenler ayrıca bir kaydırıcı madde içerir.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 250 mg olduğu bir uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi
20 mannitol ve nişasta içerir. Hem mannitol hem de nişastanın dozaj formunda bulunduğu bir uygulamada, dozaj formu yaklaşık 140 mg nişasta içerir ve geri kalan ağırlık nişasta ile doldurulur. Bir uygulamada, mannitol, püskürtülerek kurutulmuş mannitoldür. Bir başka uygulamada, nişasta, prejelatinize nişastadır.

25 Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 250 mg olduğu ve bir kayganlaştırıcının mevcut olduğu bir uygulamada, kaydırıcı madde, sodyum stearil fumarattır. Bir uygulamada, sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,6 mg miktarında bulunur. Bir uygulamada sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,64 mg miktarında bulunur.

30 Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 2 mg potansını sağlayan bir miktarda

mevcuttur; 2) yaklaşık 140 mg prejelatinize nişasta; 3) yaklaşık 0,64 mg sodyum stearil fumarat; ve 4) dozaj formunun toplam ağırlığını 250 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 2 veya 5 daha geniş kapsülde uygulama için uygundur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, yaklaşık 3 mg pomalidomid potansı sağlayan bir miktarda bulunur; ve 2) 10 mannitol ve nişasta. Bir uygulamada, dozaj formunun toplam ağırlığı, yaklaşık 180 mg'dir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 2 veya daha geniş bir kapsülde uygulama için uygundur. Bir uygulamada, ekspiyanlar ayrıca bir kaydırıcı madde içerir.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 180 mg olduğu bir 15 uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi mannitol ve nişasta içerir. Hem mannitol hem de nişastanın dozaj formunda bulunduğu bir uygulamada, dozaj formu yaklaşık 100 mg nişasta içerir ve geri kalan ağırlık nişasta ile doldurulur. Bir uygulamada, mannitol, püskürtülerek kurutulmuş mannitoldür. Bir 20 başka uygulamada, nişasta, prejelatinize nişastadır.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 180 mg olduğu ve bir kayganlaştırıcının mevcut olduğu bir uygulamada, kaydırıcı madde, sodyum stearil fumarattır. Bir düzenekte sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,5 mg miktarında bulunur. Bir uygulamada 25 sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,45 mg miktarında bulunur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 3 mg potansını sağlayan bir miktarda 30 mevcuttur; 2) yaklaşık 100,8 mg prejelatinize nişasta; 3) yaklaşık 0,45 mg sodyum stearil fumarat; ve 4) dozaj formunun toplam ağırlığını 180 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 2 veya

daha geniş kapsülde uygulama için uygundur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, yaklaşık 4 mg pomalidomid potansı sağlayan bir miktarda bulunur; ve 2) mannitol ve nişasta. Bir uygulamada, dozaj formunun toplam ağırlığı, yaklaşık 240 mg'dir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 2 veya daha geniş bir kapsülde uygulama için uygundur. Bir uygulamada, eksipiyanlar ayrıca bir kaydırıcı madde içerir.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 240 mg olduğu bir uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi mannitol ve nişasta içerir.

Hem mannitol hem de nişastanın dozaj formunda bulunduğu bir uygulamada, dozaj formu yaklaşık 135 mg nişasta içerir ve geri kalan ağırlık nişasta ile doldurulur. Bir uygulamada, mannitol, püskürtülerek kurutulmuş mannitoldür. Bir başka uygulamada, nişasta, prejelatinize nişastadır.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 240 mg olduğu ve bir kayganlaştırıcının mevcut olduğu bir uygulamada, kaydırıcı madde, sodyum stearil fumarattır. Bir uygulamada, sodyum stearil fumarat yaklaşık 0,6 mg miktarında bulunur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 4 mg potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur; 2) yaklaşık 134,4 mg prejelatinize nişasta; 3) yaklaşık 0,6 mg sodyum stearil fumarat; ve 4) dozaj formunun toplam ağırlığını 240 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 2 veya daha geniş kapsülde uygulama için uygundur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, yaklaşık

5 mg pomalidomid potansı sağlayan bir miktarda bulunur; ve 2) mannitol ve nişasta. Bir uygulamada, dozaj formunun toplam ağırlığı, yaklaşık 300 mg'dir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 1 veya daha geniş bir kapsülde uygulama için uygundur. Bir uygulamada, eksipiyenler ayrıca bir kaydırıcı madde içerir.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 300 mg olduğu bir uygulamada, taşıyıcı, seyreltici, bağlayıcı veya dolgu maddesi mannitol ve nişasta içerir. Hem mannitol hem de nişastanın dozaj formunda bulunduğu bir uygulamada, dozaj formu yaklaşık 168 mg nişasta içerir ve geri kalan ağırlık nişasta ile doldurulur. Bir uygulamada, mannitol, püskürtülerek kurutulmuş mannitoldür. Bir başka uygulamada, nişasta, prejelatinize nişastadır.

Dozaj formunun toplam ağırlığının yaklaşık 300 mg olduğu ve bir kayganlaştırıcının mevcut olduğu bir uygulamada, kaydırıcı madde, sodyum stearil fumarattır. Bir düzenekte sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,8 mg miktarında bulunur. Bir uygulamada sodyum stearil fumarat, yaklaşık 0,75 mg miktarında bulunur.

Bir uygulamada, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 5 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcut; 2) yaklaşık 168 mg prejelatinize nişasta; 3) yaklaşık 0,75 mg sodyum stearil fumarat; ve 4) dozaj formunun toplam ağırlığını 300 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 1 veya daha büyük bir kapsülde uygulama için uygundur.

Bir başka uygulamada, burada sunulan, a dozaj formu ihtiva eden pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 0,5 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur, bu, soğutma olmadan en az yaklaşık 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay süreyle stabildir. Dozaj formu mannitol ve nişasta içerir. Hem nişasta hem de mannitolün dozaj formunda bulunduğu bir

uygulamada, nişasta, yaklaşık 35 mg miktarında bulunur ve mannitol, kompozisyonun toplam ağırlığını yaklaşık 62,5 mg'a getiren miktarda bulunur. Bazı uygulamalarda, dozaj formu ayrıca yaklaşık 0,2 mg veya yaklaşık 0,16 mg miktarında sodyum stearil fumarat içerir. Bazı uygulamalarda, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 0,5 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur; yaklaşık 35 mg prejelatinize nişasta; yaklaşık 0,16 mg sodyum stearil fumarat; ve dozaj formunun toplam ağırlığını 62,5 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol; burada dozaj formu, soğutma olmadan en az yaklaşık 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay süreyle stabildir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 4 veya daha büyük bir kapsülde uygulama için uygundur.

Bir başka uygulamada, burada sunulan, a dozaj formu ihtiva eden pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 1 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur, bu, soğutma olmadan en az yaklaşık 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay süreyle stabildir. Dozaj formu mannitol ve nişasta içerir. Hem nişasta hem de mannitolün dozaj formunda bulunduğu bir uygulamada, nişasta, yaklaşık 70 mg miktarında bulunur ve mannitol, kompozisyonun toplam ağırlığını yaklaşık 125 mg'a getiren miktarda bulunur. Bazı uygulamalarda, dozaj formu ayrıca yaklaşık 0,3 mg veya yaklaşık 0,32 mg miktarında sodyum stearil fumarat içerir. Bazı uygulamalarda, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 1 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur; yaklaşık 70 mg prejelatinize nişasta; yaklaşık 0,32 mg sodyum stearil fumarat; ve dozaj formunun toplam ağırlığını 125 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol; burada dozaj formu, soğutma olmadan en az yaklaşık 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay süreyle stabildir.

Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 4 veya daha büyük bir kapsülde uygulama için uygundur.

5 Bir başka uygulamada, burada sunulan, a dozaj formu ihtiva eden pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 2 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur, bu, soğutma olmadan en az yaklaşık 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay süreyle stabildir. Dozaj formu mannitol ve nişasta içerir. Hem nişasta hem de mannitolün dozaj formunda bulunduğu bir 10 uygulamada, nişasta, yaklaşık 140 mg miktarında bulunur ve mannitol, kompozisyonun toplam ağırlığını yaklaşık 250 mg'a getiren miktarda bulunur. Bazı uygulamalarda, dozaj formu ayrıca yaklaşık 0,6 mg veya yaklaşık 0,64 mg miktarında sodyum stearil fumarat içerir. Bazı uygulamalarda, burada, aşağıdakileri içeren 15 bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 2 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur; yaklaşık 140 mg prejelatinize nişasta; yaklaşık 0,64 mg sodyum stearil fumarat; ve dozaj formunun toplam 20 ağırlığını 250 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol; burada dozaj formu, soğutma olmadan en az yaklaşık 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay süreyle stabildir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 2 veya daha büyük bir kapsülde uygulama için uygundur.

25 Bir başka uygulamada, burada sunulan, a dozaj formu ihtiva eden pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 5 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur, bu, soğutma olmadan en az yaklaşık 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay 30 süreyle stabildir. Dozaj formu mannitol ve nişasta içerir. Hem nişasta hem de mannitolün dozaj formunda bulunduğu bir uygulamada, nişasta, yaklaşık 168 mg miktarında bulunur ve mannitol, kompozisyonun toplam ağırlığını yaklaşık 300 mg'a getiren miktarda bulunur. Bazı uygulamalarda, dozaj formu ayrıca

yaklaşık 0,8 mg veya yaklaşık 0,75 mg miktarında sodyum stearil fumarat içerir. Bazı uygulamalarda, burada, aşağıdakileri içeren bir dozaj formu sağlanmaktadır: 1) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, pomalidomidin yaklaşık 5 mg'lık potansını sağlayan bir miktarda mevcuttur; yaklaşık 168 mg prejelatinize nişasta; yaklaşık 0,75 mg sodyum stearil fumarat; ve dozaj formunun toplam ağırlığını 300 mg'a getiren bir miktarda püskürtülerek kurutulmuş mannitol; burada dozaj formu, soğutma olmadan en az 12, yaklaşık 24 veya yaklaşık 36 ay süreyle stabildir. Bir uygulamada, dozaj formu, boyut 1 veya daha büyük bir kapsülde uygulama için uygundur.

4.1.1 İkinci Aktif Maddeler

Belirli uygulamalarda, burada, (i) pomalidomid, veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı ve (ii) mannitol ve nişasta bileşimleri ve dozaj formu, ayrıca bir veya daha fazla ikincil etken madde içerebilir. Bazı kombinasyonlar, belirli tip hastalıkların veya rahatsızlıkların ve bu hastalıklarla veya rahatsızlıklarla bağlantılı şartların ve semptomların tedavisinde sinerjistik olarak çalışabilir. Pomalidomid veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir stereoizomer, tuz, solvat veya klatratı, ayrıca, bazı ikinci aktif ajanlarla ilişkili olumsuz etkileri hafifletmek için de çalışabilir ve bunun tersi de geçerlidir.

Burada sağlanan formülasyonlarda ve dozaj formlarında bulunabilen spesifik ikinci aktif bileşikler, tedavi edilecek, önleneyecek ya da yönetilecek spesifik göstergeye bağlı olarak değişebilir.

Örneğin, kanser tedavisi, önlenmesi veya yönetimi için ikinci aktif ajanlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla: semaksanib; siklosporin; etanersept; doksisiklin; bortezomib; asivisin; aklarubisin; akodazol hidroklorür; akronin; adozelesin; aldeslökine; altretamin; ambomisin; ametantron

asetat; amsakrin; anastrozol; antramisin; asparaginaz; asperlin;
azasitidin; azetepa; azotomisin; batimastat; benzodepa;
bikalutamit; bisantren hidroklorür; bisnafid dimesilat;
bizelesin; bleomisin sülfat; brekinar sodyum; bropirimin;
5 busülfan; kaktinomisin; kalusteron; karasemid; karbetimer;
karboplatin; karmustin; karubisin hidroklorür; karzelesin;
sedefingol; celesoksib; klorambusil; sirolmisin; sisplatin;
kladribin; krisnatol mesilat; siklofosfamid; sitarabin;
dakarbazin; daktinomisin; daunorubisin hidroklorür; desitabin;
10 degzormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesilat; diazikuon;
dosetaksel; doksorubisin; doksorubisin hidroklorür;
droloksifen; droloksifen sitrat; droenanolon propiyonat;
duazomisin; edatreksat; eflomitin hidroklorür; elsamitrusin;
enloplatin; enpromat; epipropidin; epirubisin hidroklorür;
15 erbulozol; esorubisin hidroklorür; estramustin; estramustin
fosfat sodyum; etanidazol; etopozid; etopozid fosfat; etoprin;
fadrozol hidroklorür; fazarabin; fenretinid; floksuridin;
fludarabin fosfat; florourasil; florositabin; foskidon;
fostriesin sodyum; gemitabin; gemitabin hidroklorür;
20 hidroksiüre; idarubisin hidroklorür; ifosfamid; ilmofozin;
iproplatin; irinotekan; irinotekan hidroklorür; lanreotid
asetat; letrozol; löprolit asetat; liarozol hidroklorür;
lometregzol sodyum; lomustin; losoksantron hidroklorür;
masoprokol; maytanzin; mekloretamin hidroklorür; megöstrol
25 asetat; melengöstrol asetat; melfalan; menogaril; merkaptopurin;
metotreksat; metotreksat sodyum; metoprin; meturdepa;
mitindomid; mitokarsin; mitokromin; mitogillin; mitomalsin;
mitomisin; mitosper; mitotan; mitoksantron hidroklorür;
mikofenolik asit; nokodazol; nogalamisin; ormaplatin; oksisuran;
30 paklitaksel; pegaspargaz; peliomisin; pentamustin; peplomisin
sülfat; perfosfamit; pipobroman; piposülfan; piroksantron
hidroklorür; plikamisin; plomestan; porfimer sodyum;
porfiromisin; prednimustin; prokarbazin hidroklorür; puromisin;
puromisin hidroklorür; pirazofurin; riboprin; safingol; safingol
35 hidroklorür; semustin; simtrazen; sparfosat sodyum; sparsomisin;

spirogermanyum hidroklorür; spiromustin; spiroplatin;
streptonigrin; streptozosin; sulofenur; talizomisin; tekogalan
sodyum; taksoter; tegafur; teloksantron hidroklorür; temoporfin;
tenipozid; teroksiron; testolakton; tiyamiprin; tiyoguanin;
5 tiyotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifen sitrat; treztolon
asetat; trikiribin fosfat; trimetreksat; trimetreksat
glukuronat; triptorelin; tubulozol hidroklorür; urasil hardal;
uredepa; vapreotid; verteporfin; vinblastin sülfat; vinkristin
sülfat; vindesin; vindesin sülfat; vinpidin sülfat; vinglisinat
10 sülfat; vinlörösin sülfat; vinorelbin tartrat; vinrosidin
sülfat; vinzolidin sülfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin; ve
zorubisin hidroklorür bulunur.

Diğer ikinci ajanlar arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere,
15 şunlar bulunur: 20-epi-1,25 dihidroksivitamin D3; 5-
etinilurasil; abiratron; aklarubisin; asilfulven; adesipenol;
adozelesin; aldeslökin; ALL-TK antagonistleri; altretamin;
ambamustin; amidoks; amifostin; aminolevulinik asit; amrubisin;
amsakrin; anagrelid; anastrozol; andrografikolit; anjiyogenez
20 inhibitörleri; antagonist D; antagonist G; andaraliks; anti-
dorsalize morfogenetik protein-1; antiandrojen, prostatik
karsinom; antiöstrojen; antineoplaston; antisens
oligonükleotitler; afidikolin glikinat; apoptoz gen
modülatörleri; apoptoz düzenleyiciler; apürinik asit; ara-CDP-
25 DL-PTBA; arginin deaminaz; asulakrin; atamestan; atrimustin;
aksinastatin 1; aksinastatin 2; aksinastatin 3; azasetron;
azatoksin; azatirozin; bakkatin III türevleri; balanol;
batimastat; BCR/ABL antagonistleri; benzoklorinler;
benzoilstaurosporin; beta laktam türevleri; beta-aletin;
30 betaklamisin B; betulinik asit; bFGF inhibitörü; bikalutamit;
bisantren; bisaziridinilspermin; bisnafid; bistraten A;
bizelesin; breflat; bropirimin; budotitan; butiyonin
sülfoksimin; kalsipotriol; kalfostin C; kamptotesin türevleri;
kapesitabin; karboksamit-amino-triazol; karboksiamidotriazol;

CaRest M3; CARN 700; kartilaj türevli inhibitör; karzelesin;
kasein kinaz inhibitörleri (ICOS); kastanospermin; sekropin B;
setrorelis; klorinler; klorokinoksalin sülfonamit; sikaprost;
cis-porfirin; kladribin; klomifen analogları; klotrimazol;
5 kollismisin A; kollismisin B; kombretastatin A4; kombretastatin
analoğu; konajenin; crambescidin 816; krisnatol; crambescidin 8;
crambescidin A türevleri; curasin A; siklopentantrakinonlar;
sikloplatam; sipemisin; sitarabin okfosfat; sitolitik faktör;
sitostatin; dakliksimab; decitabin; dehidrodidemnin B;
10 deslorelin; deksametaizon; deksifosfamid; deksrazoksan;
deksverapamil; diazikon; didemnin B; didoks; dietilnorspermin;
dihidro-5-azasitidin; dihidrotaksol, 9-; dioksamisin; difenil
spiromustin; dosetaksel; dokosanol; dolasetron; doksifluridin;
doksorubisin; droloksifen; dronabinol; duokarmisin SA; ebselen;
15 ekomustin; edelfozin; edrekolomab; eflornitin; elemen; emitefur;
epirubisin; epristerid; estramustin analoğu; östrojen
agonistleri; östrojen antagonistler; etanidazol; etoposit
fosfat; eksemestan; fadrozol; fazarabin; fenretinid; filgrastim;
finasterid; flavopiridol; flezelastin; fluasteron; fludarabin;
20 florodaunorunisin hidroklorür; forfenimeks; formestan;
fostriesin; fotemustin; gadolinyum teksafirin; galyum nitrat;
galositabin; ganirelis; jelatinaz inhibitörleri; gemitabin;
glutatiyon inhibitörleri; hepsülfam; heregulin; heksametilen
bisasetamid; hiperisin; ibantronik asit; idarubisin; idoksifene;
25 idramanton; ilmofozin; ilomastat; imatinib (örn. Gleevec®),
imikimod; immun uyarıcı peptitler; insülin benzeri büyüme
faktörü-1 reseptör inhibitörü; interferon agonistler;
interferonlar; interlökinler; iobenguan; iyododoksorubisin;
ipomeanol, 4-; iroplakt; irsogladin; izobengazol;
30 izohomohalikondrin B; itasetron; jasplakinolit; kahalalit F;
lamellarin-N triasetat; lanreotit; leinamisin; lenograstim;
lentinan sülfat; leptolstatin; letrozol; lösemi inhibe edici
faktör; lökosit alfa interferon; löprolit+östrojen+progesteron;
löporelin; levamizol; liarozol; doğrusal poliamin analoğu;
35 lipofilik disakkarit peptit; lipofilik platinyum bileşikler;

lissoklinamit 7; lobaplatin; lombrikin; lometreksol; lonidamin;
losoksantron; loksoribin; lurtotekan; lutesyum teksafirin;
lizofilin; litik peptitler; maitansin; mannostatin A;
marimastat; mazoprokol; maspin; matrilisin inhibitörler; matris
5 metalloproteinaz inhibitörleri; menogaril; merbaron; metreelin;
metiyoninaz; metoklopramit; MIF inhibitörü; mifepriston;
miltefozin; mirimostim; mitoguazon; mitolaktol; mitomisin
analogları; mitonafid; mitotoksin fibroblast büyüme faktörü-
saporin; mitoksantron; mofaroten; molgramostim; Erbitux, insan
10 korionik gonadotrofin; monofosforil lipit A+myobakteriyum
hücre duvarı sk; mopidamol; mustard antikanser ajanı;
mikaperoksit B; mikobakteriyel hücre duvarı özütü; miriaporon;
N-asetildinalin; N ile ornatılmış benzamitler; nafarelin;
nagrestip; nalokson+pentazosin; napavin; nafterpin;
15 nartograstim; nedaplatin; nemorubisin; neridronik asit;
nilutamid; nisamisin; nitrik oksit modülatörleri; nitroksit
antioksidan; nitrullin; oblimersen (Genasense®); O6-
benzilguanin; oktreotit; okisenon; oligonükleotitler;
onapriston; ondansetron; ondansetron; orasin; oral sitokin
20 indükleyici; ormaplatin; ozateron; oksaliplatin; oksaunomisin;
paklitaksel; paklitaksel analogları; paklitaksel türevleri;
palauamin; palmitoilrizoksin; pamidronik asit; panakstriol;
panomifen; parabaktin; pazelliptin; pegaspargaz; peldesin;
pentosan polisülfat sodyum; pentostatin; pentrozol; perflubron;
25 perfosfamit; perillil alkol; fenazinomisin; fenilasetat;
fosfataz inhibitörleri; pisibanil; pilokarpin hidroklorür;
pirarubisin; piritreksim; plasetin A; plasetin B; plasminojen
aktivatör inhibitörü; platinyum kompleksi; platinyum bileşikler;
platinyum-triamin kompleksi; porfimer sodyum; porfiromisin;
30 predniizon; propil bis-akridon; prostaglandin J2; proteazom
inhibitörleri; Protein A bazlı immün modülatörü; protein kinaz
C inhibitörü; protein kinaz C inhibitörleri, mikroalgal; protein
 tirozin fosfataz inhibitörleri; purin nükleosit fosforilaz
inhibitörleri; purpurinler; pirazoloakridin; piridoksilize
35 hemoglobin polioksietilen konjugatı; raf antagonistleri;

raltitreksed; ramosetron; ras famezil protein transferaz inhibitörleri; ras inhibitörleri; ras-GAP inhibitörü; retelliptin demetilize; renyum Re 186 etidronat; rizoksin; ribozimler; RII retinamid; rohitukin; romurtid; rokuinimeks; 5 rubiginon B1; ruboksil; safingol; saintopin; SarCNU; sarkofitol A; sargramostim; Sdi 1 mimetikleri; semustin; senesens türevli inhibitör 1; sens oligonükleotitler; sinyal transdüksiyon inhibitörleri; sizofiran; sobuzoksan; sodyum borokaptat; sodyum fenilasetat; solverol; somatomedin bağlayıcı protein; sonermin; 10 sparfosik asit; spikamisin D; spiromustin; splenopentin; spongistatin 1; skualamin; stipiamit; stromelisin inhibitörleri; sülfinozin; süperaktif vazoaktif intestinal peptit antagonisti; suradista; suramin; swainsonine; tallimustin; tamoksifen methiyodit; tauromustin; tazaroten; tekogalan sodyum; tegafur; 15 tellurapirilyum; telomeraaz inhibitörleri; temoporfin; teniposid; tetraklorodekaoksit; tetrazomin; thaliblastin; tiyokoralin; trombopoietin; trombopoietin mimetik; timalfasin; timopoietin reseptör agonisti; timotrinan; tiroit uyarıcı hormon; tin etil etiyopurpurin; tirapazamin; titanosen biklorür; 20 topsentin; toremifen; translasyon inhibitörleri; tretinoin; triasetiluridin; trikiribin; trimetreksat; triptorelin; tropisetron; turosterid; tirozin kinaz inhibitörleri; tirfostinler; UBC inhibitörleri; ubenimeks; urojenital sinus türevli büyüme inhibitör faktörü; urokinaz reseptör 25 antagonistleri; vapreotit; variolin B; velarezol; veramin; verdiner; verteporfin; vinorelbinin; vinksaltin; vitaksin; vorozol; zanotron; zeniplatin; zilaskorb ve zinostatin stimalamer bulunur.

Daha başka ikinci aktif maddeler arasında, bunlarla sınırlı 30 kalmamak kaydıyla, 2-metoksiestradiol, telomestatin, multipl miyelom hücrelerinde apoptoz indükleyicileri (örneğin, TRAIL), statinler, semaksanib, siklosporin, etanersept, doksisiklin, bortezomib, oblimersen (Genasense®), Remicade, dosetaksel, selesoksib, melfalan, deksametazon (Decadron®), steroidler, 35 gemsitabin, sisplatinum, temozolomid, etopozid, siklofosfamid,

temodar, karboplatin, prokarbazin, gliadel, tamoksifen, topotekan, metotreksat, Arisa®, taksol, taksoter, florourasil, lökovorin, irinotekan, kseloda, CPT-11, interferon alfa, PEGlenmiş interferon alfa (örneğin, PEG INTRON-A), kapesitabin, 5 sisplatin, tiyotepa, fludarabin, karboplatin, lipozomal daunorubisin, sitarabin, doksetakso, pasilitaksel, vinblastin, IL-2, GM-CSF, dakarbazin, vinorelbin, zoldronik asit, palmitronat, biaksin, busülfan, prednizon, bisfosfonat, arsenik trioksit, vinkristin, doksorubisin (Doxil®), paklitaksel, 10 gansiklovir, adriamisin, estramustin sodyum fosfat (EMCYT®), sulindak, ve etopozid bulunur.

Bir başka uygulamada, işlenecek, önlenecek ya da yönetilecek endikasyonlara göre spesifik ikinci madde örnekleri aşağıdaki referanslarda bulunabilir: ABD Patent No'ları 6,281,230 ve 15 5,635,517; ABD Yayın No'ları 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228 ve 2005/0143344; ve ABD geçici başvurusu no 60/631,870.

Ağrının tedavi, önleme ve/veya yönetimi için kullanılabilecek 20 olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ağrıyı tedavi etmek veya önlemek için kullanılan konvansiyonel terapötikler örneğin antidepresanlar, antikonvülzanlar, antihipertansifler, anksiyolitikler, kalsiyum kanal blokörleri, kas gevşeticiler, narkotik olmayan 25 analjezikler, opioid analjezikler, anti-enflamatuvarlar, cox-2 inhibitörleri, immünomodülatör maddeler, alfa- adrenerjik reseptör agonistler veya antagonistleri, immünosupresif maddeler, kortikosteroidler, hiperbarik oksijen, ketamin, diğer anestetik maddeler, NMDA antagonistleri ve örneğin, *Physician's* 30 *Desk Reference* 2003 yayınında bulunan diğer terapötikler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, salisilik asit asetat (Aspirin®), selesoksib (Celebrex®), Enbrel®, ketamin, gabapentin (Neurontin®), fenitoin (Dilantin®), karbamazepin (Tegretol®), okskarbazepin

(Trileptal®), valproik asit (Depakene®), morfin sülfat, hidromorfon, prednizon, griseofulvin, pentonyum, alendronat, difenhidramit, guanethidin, ketorolac (Acular®), tirokalsitonin, dimetilsülfoksit (DMSO), klonidin (Catapress®), bretilyum, 5 ketanserin, rezerpin, droperidol, atropin, fentolamin, bupivakain, lidokain, asetaminofen, nortriptiline (Pamelor®), amitriptiline (Elavil®), imipramin (Tofranil®), doksepin (Sinequan®), klomipramin (Anafranil®), fluoksetin (Prozac®), sertralin (Zoloft®), naproksen, nefazodon (Serzone®), 10 venlafaksin (Effexor®), trazodon (Desyrel®), bupropiyon (Wellbutrin®), meksiletin, nifedipin, propranolol, tramadol, lamotrigin, vioksks, zikonotid, ketamin, dekstrometorfan, benzodiazepinler, baklofen, tizanidin ve fenoksibenzamin bulunur.

15 Maküler dejenerasyon ve ilgili sendromların tedavi, önleme ve/veya yönetimi için kullanılabilecek olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, bir steroid, bir ışık duyarlılaştırıcı, bir integrin, bir antioksidan, bir interferon, bir ksantin türevi, bir büyüme 20 hormonu, bir nörotrofik faktör, bir neovaskülerizasyon düzenleyici, bir anti-VEGF antikoru, bir prostaglandin, bir antibiyotik, bir fitoöstrojen, bir antienflamatuvar bileşik veya bir antianjiyojenez bileşiği veya bunların bir kombinasyonu bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak 25 kaydıyla, verteporfin, purlitin, bir anjiyostatik steroid, rhuFab, interferon-2a, pentoksifillin, kalay etiyopurpurin, moteksafin, Lucentis, lutesyum, 9-floro-11,21 -dihidroksi-16, 17-1 -metiletilidinbis(oksi)pregna-1,4-dien-3,20-diyon, latanoprost (bakınız U.S. Patent No. 6,225,348), tetrasiklin ve 30 türevleri, rifamisin ve türevleri, makrolitler, metronidazol (U.S. Patent No'ları 6,218,369 ve 6,015,803), genistein, genistin, 6'-O-Mal genistin, 6'-O-Ac genistin, daidzein, daidzein, 6'-O-Mal daidzein, 6'-O-Ac daidzein, glisitein, glisitin, 6'-O-Mal glisitin, biyokanın A, formonontin (U.S. 35 Patent No. 6,001,368), triamsinolon asetomid, deksametazon (U.S.

Patent No. 5,770,589), talidomid, glutatyon (U.S. Patent No. 5,632,984), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), dönüştürücü büyüme faktörü b (TGF-b), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), plasminojen aktivatör faktörü tip 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, ve RETISERT implant (Bausch & Lomb) bulunur.

Cilt hastalıklarının tedavisi, önleme ve/veya yönetimi için kullanılabilecek olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, keratolitikler, retinoidler, α -hidroksi asitleri, antibiyotikler, kollajen, botulinyum toksini, interferon, steroidler ve immünomodülatör maddeler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, 5-florourasil, masoprokol, trikloroasetik asit, salisilik asit, laktik asit, amonyum laktat, üre, tretinoin, izotretinoin, antibiyotikler, kollajen, botulinyum toksini, interferon, kortikosteroid, transretinoik asit ve kollajenler, örneğin insan plasental kollajen, hayvan plasental kollajen, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zypplast, Resoplast, ve Isolagen bulunur.

Pulmoner hipertansiyon ve ilgili bozuklukların tedavisi, önleme ve/veya yönetimi için kullanılabilecek olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, antikoagülanlar, diüretikler, kardiyak glikosidler, kalsiyum kanal blokörleri, vazodilatörler, prostasiklin analogları, endotelin antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri (örneğin, PDE V inhibitörleri), endopeptidaz inhibitörleri, lipid düşürme maddeleri, tromboksan inhibitörleri ve pulmoner arter basıncını indirdiği bilinen diğer terapötikler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, warfarin (Coumadin®), bir diüretik, bir kardiyak glikosid, digoksin-oksijen, diltiazem, nifedipin, bir vazodilatör örneğin prostasiklin (örneğin, prostaglandin 12 (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), nitrik oksit (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipin, epoprostenol (Floran®),

treprostinil (Remodulin®), prostasiklin, tadalafil (Cialis®), simvastatin (Zocor®), omapatrilat (Vaniev®), irbesartan (Avapro®), pravastatin (Pravachol®), digoksin, L-arginin, iloprost, betaprost, ve sildenafil (Viagra®) bulunur.

5 Asbeste bağlı hastalıkların tedavisinde, önlenmesinde ve/veya yönetiminde kullanılabilecek olan örnek ikinci aktif maddeler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, antrasiklin, platin, alkilleyici madde, oblimersen (Genasense®), sisplatin, siklofosamid, TEMODAR, karboplatin, prokarbazin, gliadel, 10 tamoksifen, topotekan, metotreksat, taksoter, irinotekan, kapesitabin, sisplatin, tiyotepa, fludarabin, karboplatin, lipozomal daunorubisin, sitarabin, doksetakso, pasilitaksel, vinblastin, IL-2, GM-CSF, dakarbazin, vinorelbin, zoldronik asit, palmitronat, biaksin, busülfan, prednizon, bisfosfonat, 15 arsenik trioksit, vinkristin, doksorubisin (Doxil®), paklitaksel, gansiklovir, adriamisin, bleomisin, hiyalüronidaz, mitomisin C, mepakrin, tiyotepa, tetrasiklin ve gemesitabin bulunur.

Paraziter hastalıkların tedavisi, önlenmesi ve/veya yönetimi 20 için kullanılabilecek ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, klorokin, kinin, kinidin, pirimetamin, sülfadiazin, doksisisiklin, klindamisin, meflokin, halofantrin, primakin, hidroksiklorokin, proguanil, atovakuon, azitromisin, suramin, pentamidin, melarsoprol, nifurtimoks, 25 benznidazol, amfoterisin B, pentavalan antimon bileşikleri (örneğin, sodyum stiboglukuronat), interfereon gama, itrasonazol, ölü promastigotların ve BCG'nin bir kombinasyonu, lökovorin, kortikosteroidler, sülfonamid, spiramisin, IgG (seroloji), trimetoprim ve sülfametoksazol bulunur.

30 İmmün yetmezlik bozukluklarının tedavisi, önlenmesi ve/veya yönetimi için kullanılabilecek ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla: antibiyotikler (terapötik veya profilaktik) örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, ampisillin, tetrasiklin, penisillin, sefalosporinler,

streptomisin, kanamisin, ve eritromisin; antiviraller örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, amantadin, rimantadin, asiklovir, ve ribavirin; immünoglobülin; plazma; immünolojik arttırılması ilaçlar örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, 5 levamisol ve izoprinozin; biyolojiler örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, gamaglobulin, transfer faktörü, interlökinler, ve interferonlar; hormonlar örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, timik; ve diğer immünolojik maddeler örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, B hücresi stimülatörleri (örneğin, 10 BAFF/BlyS), sitokinler (örneğin, IL-2, IL-4, ve IL-5), büyüme faktörleri (örneğin, TGF- α), antikorlar (örneğin, anti- CD40 ve IgM), metillenmemiş CpG motifleri ve aşılıarı (örneğin, viral ve tümör peptid aşılıar) içeren oligonükleotidler bulunur.

MSS bozukluklarının tedavisi, önleme ve/veya yönetimi için 15 kullanılabilecek olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla: opioidler; bir dopamin agonist veya antagonist, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, Levodopa, L-DOPA, kokain, α -metil- tirozin, rezerpin, tetrabenazin, benztropin, pargilin, fenodolpam mesilat, 20 kabergolin, pramipegzol dihidroklorür, ropinorol, amantadin hidroklorür, selegilin hidroklorür, karbidopa, pergolit mesilat, Sinmet CR, ve Symmetrel; bir MAO inhibitörü, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, iproniazid, klorglin, fenelzin ve izokarboksasid; bir COMT inhibitörü, örneğin, bunlarla sınırlı 25 olmamak kaydıyla, tolkapon ve entakapon; bir kolinesteraz inhibitörü, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, fisostigmin saliklat, fisostigmin sülfat, fisostigmin bromür, meostigmin bromür, neostigmin metilsülfat, ambenonim klorür, edrofonyum klorür, takrin, pralidoksim klorür, obidoksim klorür, 30 trimedoksim bromür, diasetil monoksim, endrofonyum, piridostigmin, ve demekaryum; bir antienflamatuvar madde, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, naproksen sodyum, diklofenak sodyum, diklofenak potasyum, selesoksib, sulindak, oksaprozin, diflunisal, etodolak, meloksikam, ibuprofen, 35 ketoprofen, nabumeton, refesoksib, metotreksat, leflunomid,

sülfasalazin, altın tuzları, Rho-D immün Globulin, mikofenilat mofetil, siklosporin, azatiyoprin, takrolimus, basiliksimab, daklizumab, salisilik asit, asetilsalisilik asit, metil salisilat, diflunisal, salsalat, olsalazin, sülfasalazin, 5 asetaminofen, indometacin, sulindak, mefenamik asit, meklofenamat sodyum, tolmetin, ketorolak, diklofenak, flurbinprofen, oksaprozin, piroksikam, meloksikam, ampiroksikam, droksikam, pivoksikam, tenoksikam, fenilbutazon, oksifenbutazon, antipirin, aminopirin, apazon, zileuton, 10 aurotiyoglukoz, altın sodyum tiyomalat, auranofin, metotreksat, kolşisin, allopurinol, probenesit, sülfipirazon ve benzbromaron veya betametazon ve diğer glukokortikoidler; ve bir antiemetik madde, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, metoklopromid, domperidon, proklorperazin, prometazin, 15 klorpromazin, trimetobenzamit, ondansetron, granisetron, hidroksizin, asetillösün monoetanolamin, alizaprid, azasetron, benzkinamit, bietanautin, bromoprid, buklizin, kleboprid, siklizin, dimenhidrinat, difenidol, dolasetron, meklizin, metallatal, metopimazin, nabilon, oksipemdil, pipamazin, 20 skopolamin, sulpirid, tetrahydrocannabinol, tietilperazin, tiyoygunazin, tropisetron, ve bunların bir karışımı bulunur.

MSS hasarları ve ilgili sendromların tedavi, önleme ve/veya yönetimi için kullanılabilecek olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, immünomodülatör 25 maddeler, immünosupresif maddeler, antihipertansifler, antikonvulzanlar, fibrinolitik maddeler, antitrombosit maddeler, antipsikotikler, antidepresanlar, benzodiazepinler, buspiron, amantadin ve hastalarda MSS incinmeleri/hasarı ve ilgili sendromlar ile kullanılan diğer bilinen veya 30 konvansiyonel maddeler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla: steroidler (örneğin, glukokortikoidler, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, metilprednisolon, deksametazon ve betametazon); bir antienflamatuvar madde, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak 35 kaydıyla, naproksen sodyum, diklofenak sodyum, diklofenak

potasyum, selesoksib, sulindak, oksaprozin, diflunisal, etodolak, meloksikam, ibuprofen, ketoprofen, nabumeton, refesoksib, metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, altın tuzları, RHO-D İmmüno Globulin, mikofenilat mofetil, 5 siklosporin, azatiyoprin, takrolimus, basiliksimab, daklizumab, salisilik asit, asetilsalisilik asit, metil salisilat, diflunisal, salsalat, olsalazin, sülfasalazin, asetaminofen, indometasin, sulindak, mefenamik asit, meklofenamat sodyum, tolmetin, ketorolak, diklofenak, flurbinprofen, oksaprozin, 10 piroksikam, meloksikam, ampiroksikam, droksikam, pivoksikam, tenoksikam, fenilbutazon, oksifenbutazon, antipirin, aminopirin, apazon, zileuton, aurotiyoglukoz, altın sodyum tiyomalat, auranofin, metotreksat, kolşisin, allopurinol, probenesit, sülfipirazon ve benzbromaron; bir cAMP analoğu, 15 örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, db- cAMP; bir metilfenidat ilaç ihtiva eden, 1-treo- metilfenidat, d-treo- metilfenidat, dl-treo-metilfenidat, 1-eritro- metilfenidat, d-eritro-metilfenidat, dl-eritro-metilfenidat ihtiva eden bir madde ve bunların bir karışımı; ve bir diüretik madde örneğin, 20 bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, mannitol, furozmid, gliserol ve üre bulunur.

Uyku bozukluğu ve ilgili sendromların tedavi, önleme ve/veya yönetimi için kullanılabilecek olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, bir trisiklik 25 antidepresan madde, bir selektif serotonin alımı inhibitörü, bir antiepileptik madde (gabapentin, pregabalın, karbamazepin, okskarbazepin, levitirasetam, topiramet), bir antiaritmik madde, bir sodyum kanal blokaj maddesi, bir selektif enflamatuvar aracı inhibitörü, bir opioid madde, bir ikinci immünomodülatör 30 bileşik, bir kombinasyon maddesi ve uyku terapisinde diğer bilinen veya konvansiyonel maddeler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, Neurontin, oksikontin, morfin, topiramet, amitriptilin, nortriptilin, karbamazepin, Levodopa, L-DOPA, kokain, α -metil-tirozin, 35 rezerpin, tetrabenazin, benzotropin, pargilin, fenodolpam

mesilat, kabergolin, pramipeksol dihidroklorür, ropinorol, amantadin hidroklorür, selegilin hidroklorür, karbidopa, pergolit mesilat, Sinmet CR, Symmetrel, iproniazid, klorghlin, fenelzin, izokarboksazid, tolkapon, entakapon, fisostigmin saliklat, fisostigmin sülfat, fisostigmin bromür, meostigmin bromür, neostigmin metilsülfat, ambenonim klorür, edrofonyum klorür, takrin, pralidoksim klorür, obidoksim klorür, trimedoksim bromür, diasetil monoksim, endrofonium, piridostigmin, demekaryum, naproksen sodyum, diklofenak sodyum, diklofenak potasyum, selesoksib, sulindak, oksaprozin, diflunisal, etodolak, meloksikam, ibuprofen, ketoprofen, nabumeton, refesoksib, metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, altın tuzları, RHo-D İmmüno Globulin, mikofenilat mofetil, siklosporin, azatiyoprin, takrolimus, basiliksimab, daklizumab, salisilik asit, asetilsalisilik asit, metil salisilat, diflunisal, salsalat, olsalazin, sülfasalazin, asetaminofen, indometasin, sulindak, mefenamik asit, meklofenamat sodyum, tolmetin, ketorolak, diklofenak, flurbinprofen, oksaprozin, piroksikam, meloksikam, ampiroksikam, droksikam, pivoksikam, tenoksikam, fenilbutazon, oksifenbutazon, antipirin, aminopirin, apazon, zileuton, aurotiyoglukoz, altın sodyum tiyomalat, auranofm, metotreksat, kolşisin, allopurinol, probenesit, sülfipirazon, benzbromaron, betametazon ve diğer glukokortikoidler, metoklopromid, domperidon, proklorperazin, prometazin, klorpromazin, trimetobenzamit, ondansetron, granisetron, hidroksizin, asetillösün monoetanolamin, alizaprid, azasetron, benzkinamit, bietanautin, bromoprid, bukлизin, kleboprid, siklizin, dimenhidrinat, difenidol, dolasetron, meklizin, metallatal, metopimazin, nabilon, oksipemdil, pipamazin, skopolamin, sulpirid, tetrahidrokannabinol, tietilperazin, tiyoproperazin, tropisetron ve bunların bir karışımı bulunur.

Hemoglobinopati ve ilgili bozuklukların tedavi, önleme ve/veya yönetimi için kullanılabilecek olan ikinci aktif madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla:

interlökinler, örneğin IL-2 (dahil olmak üzere rekombinant IL-II ("rIL2") ve kanarya çiçeği IL-2), IL-10, IL-12, ve IL-18; interferonlar, örneğin interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-I a, ve
5 interferon gama-I b; ve G-CSF; hidroksiüre; butiratlar veya butirat türevleri; nitroz oksit; hidroksi üre; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; *bakınız* Birleşik Devletler Patent No. 5,800,819); Gardos kanalı antagonistleri, örneğin klotrimazol ve triaril metan türevleri; Deferoksamin; C proteini; ve kan veya bir kan
10 ikamesi örneğin HemoSpan™ veya HemoSpan™ PS (Sangart) transfüzyonları bulunur.

4.2. Dozaj formlarını yapmak için Proses

Burada sağlanan dozaj formları, eczacılık yöntemlerinin herhangi biri ile hazırlanabilir, tüm yöntemler, aktif
15 bileşenin, bir veya daha fazla gerekli bileşeni oluşturan ekspiyan ile bir araya getirme basamağını içerir. Genel olarak, bileşimler, aktif bileşenin sıvı yardımcı maddelerle veya ince bölünmüş katı yardımcı maddelerle veya her ikisiyle eşit şekilde karıştırılmasıyla (örneğin doğrudan harmanlanmasıyla), ve daha
20 sonra, gerekirse, ürünü istenen sunuma biçimlendirme (örneğin, silindir sıkıştırma gibi) hazırlanır. Arzu edilirse, tabletler, standart sulu veya sulu olmayan tekniklerle kaplanabilir.

Burada sağlanan bir dozaj formu, tercihe göre bir veya daha fazla yardımcı bileşenle sıkıştırma veya kalıplama yoluyla
25 hazırlanabilir. Sıkıştırılmış tabletler, aktif bileşenin, tercihe göre yukarıdaki gibi bir yardımcı madde ve/veya bir yüzey aktif veya dağıtıcı madde ile karıştırılmış, toz veya granüller gibi serbest akışlı bir biçimde sıkıştırılmasıyla hazırlanabilir. Kalıplanmış tabletler, bir inert sıvı seyreltici
30 ile nemlendirilmiş toz halindeki bileşiği içeren bir karışımın uygun bir makinede kalıplanması yoluyla hazırlanabilir. Burada sağlanan dozaj formlarının kapsüllemesi, metilselüloz, kalsiyum aljinat veya jelatin kapsülleri kullanılarak yapılabilir.

Bazı uygulamalarda, etken madde ve eksipiyanlar, doğrudan karıştırılır ve örneğin bir kapsül içine yüklenir veya doğrudan tablet halinde sıkıştırılır. Doğrudan harmanlanmış bir dozaj formu, belirli durumlarda sıkıştırılmış (örneğin, merdane sıkıştırılmış) bir dozaj formundan daha avantajlı olabilir, zira, doğrudan harmanlama, sıkıştırma işlemi kullanılarak imalat sırasında havadaki bileşen parçacıklarının neden olabileceği zararlı sağlık etkilerini azaltabilir veya ortadan kaldırabilir.

Doğrudan karışım formülasyonları, belirli durumlarda avantajlı olabilir, çünkü sadece bir karışım aşamasına ihtiyaç duyarlar, o da, nihai dozaj formuna işlenmeden önce etken ve yardımcı maddelerin işlenmesidir. Bu, havadaki partikül veya toz üretimini minimuma indirirken, silindir sıkıştırma prosesleri toz oluşturmaya eğilimli olabilir. Silindirle sıkıştırma prosesinde, sıkıştırılmış malzeme genellikle daha sonraki prosesler için daha küçük parçacıklara öğütülür. Öğütme prosesi önemli miktarda havadaki parçacık üretebilir, çünkü imalattaki bu adımın amacı malzemelerin parçacık boyutunu küçültmektir. Öğütülmüş malzeme daha sonra son dozaj formunu üretmeden önce diğer bileşenlerle karıştırılır.

Bazı aktif bileşenler için, özellikle düşük çözünürlüğe sahip bir bileşik için, aktif bileşenin çözünme hızını arttırmaya yardımcı olmak üzere aktif bileşenin partikül boyutu ince bir toza indirgenir. Çözünürlük hızındaki artış, aktif bileşenin gastrointestinal kanalda etkili bir şekilde emilmesi için genellikle gereklidir. Bununla birlikte, ince tozların doğrudan karışması ve kapsüllere yüklenmesi için, eksipiyanlar tercihen terkip maddelerini doğrudan harmanlama işlemi için uygun kılan bazı özellikler sağlamalıdır. Bu tür karakteristik örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, kabul edilebilir akış karakteristikleri bulunur. Bu nedenle burada sağlanan bir uygulamada, sonuçta elde edilen karışımı doğrudan harmanlama prosesi için uygun kılan, örneğin iyi akış karakteristikleri sağlayan özellikleri sağlayabilen eksipiyanların kullanımı ve

bileşimleridir.

4.2.1. Tarama

Mevcut buluşun farmasötik bileşimlerini yapma prosesi tercihen aktif bileşenin ve eksipiyanların taranmasını içerir.

5 Bir uygulamada, etken madde, yaklaşık 200 mikron ile yaklaşık 750 mikron arasındaki açıklıklara sahip bir elek içerisinde geçirilir. Bir başka uygulamada, etken madde, yaklaşık 200 mikron ile yaklaşık 400 mikron arasındaki açıklıklara sahip bir elek içerisinde geçirilir. Bir uygulamada, etken madde, 10 yaklaşık 300 ile yaklaşık 400 mikron arasındaki açıklıklara sahip bir elek içerisinde geçirilir. Yardımcı madde(ler)e bağlı olarak kullanılmıştır, elek açıklıkları değişiklik gösterir. Örneğin, dağıtıcılar ve bağlayıcılar, yaklaşık 430 mikron ile yaklaşık 750 mikron, yaklaşık 600 mikron ile yaklaşık 720 mikron 15 veya yaklaşık 710 mikronluk açıklıklardan geçirilir. Kayganlaştırıcılar, tipik olarak, daha küçük açıklıklar, örneğin, yaklaşık 150 mikron ile yaklaşık 250 mikronluk eleklerden geçirilir. Bir uygulamada, kaydırıcı madde, yaklaşık 210 mikronluk bir elek açıklığı içerisinde geçirilir.

20 4.2.2. Ön harmanlama

Sonra terkip maddeleri, taranır, yardımcı madde ve etken madde, bir difüzyon karıştırıcısında karıştırılır. Bir uygulamada, karıştırma süresi, yaklaşık 1 dakika ile yaklaşık 50 dakika, yaklaşık 5 dakika ile yaklaşık 45 dakika, yaklaşık 10 25 dakika ile yaklaşık 40 dakika veya yaklaşık 10 dakika ile yaklaşık 25 dakika arasındadır. Bir başka uygulamada, karıştırma süresi, yaklaşık 15 dakikadır.

Birden fazla yardımcı madde kullanıldığı zaman, yardımcı maddeler aktif bileşenle karıştırılmadan önce bir tambur 30 karıştırıcıda yaklaşık 1 dakika ile yaklaşık 20 dakika veya yaklaşık 5 dakika ile yaklaşık 10 dakika karıştırılabilir.

4.2.3. Merdaneli Sıkıştırma

Bir uygulamada, ön karışım tercihe göre, kompaktörün tahliyesine tutturulmuş bir çekiçli değirmene sahip bir silindirli kompaktörden geçirilebilir.

5 4.2.4. Nihai Harman

Bir yağlayıcı, örneğin, sodyum stearil fumarat kullanıldığında, yağlama maddesi, farmasötik bileşimin tamamlanması için işlemin sonunda ön karışım ile karıştırılır. Bu ilave karıştırma, yaklaşık 1 dakika ila yaklaşık 10 dakika veya yaklaşık 3 dakika ila yaklaşık 5 dakika arasındadır.

4.2.5. Kapsülleme

Formülasyon karışımı daha sonra örneğin bir kapsül doldurma makinesi veya döner bir tablet presi kullanılarak istenen boyutta kapsül kabuğunun içine yerleştirilir.

15 4.3. Kitler

Ayrıca, burada sağlanan farmasötik bileşimleri veya dozaj formlarını içeren farmasötik paketler veya kitler de sağlanır. Bir kit örneği, ilaç veya biyolojik ürünlerin imalatı, kullanımı veya satılmasını düzenleyen bir devlet kurumu tarafından 20 öngörülen formda bulunan bir uyarıyı içerir, bu uyarı, insan idaresinde üretim, kullanım veya satış ajansı tarafından verilen onayları yansıtır.

4.4. Tedavi, Önleme ve Yönetim Yöntemlerinde Kullanım Alanları

25 Burada, TNF α ile ilişkili hastalıkların tedavisi, önlenmesi ve/veya yönetilmesi yöntemlerinde kullanım için yukarıda açıklanan formülasyonlar sağlanmıştır. Ayrıca, kanser, tercihen multipl miyelomun tedavisi, önlenmesi ve/veya yönetilmesi yöntemlerinde kullanım için yukarıda tarif edilen formülasyonlar 30 sağlanmıştır.

Diğer hastalık veya bozukluk örnekleri arasında, bunlarla

sınırlı kalmamak kaydıyla, anjiyogenez ile ilişkili bozukluklar, ağrı örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ("CRPS"), Maküler Dejenerasyon ("MD") ve ilgili sendromlar, cilt hastalıkları, pulmoner bozukluklar, amyant ile ilgili bozukluklar, parasitik hastalıklar, immün yetmezliği bozuklukları, MSS bozuklukları, MSS hasarı, ateroskleroz ve ilgili bozukluklar, uyku bozukluğu ve ilgili bozukluklar, hemoglobinopati ve ilgili bozukluklar (örneğin, anemi), ve diğer çeşitli hastalıklar ve bozukluklar bulunur.

Kanser ve kanser öncesi koşulların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, U.S. Patent No'ları 6,281,230 ve 5,635,517, Muller ve diğerleri, yayınında tarif edilenler, çeşitli Zeldis'e ait U.S. Patent Yayınlarında, örneğin Yayın No'ları 2004/0220144A1, yayınlanma: Kasım 4, 2004 (miyelodisplastik sendrom tedavisi); 2004/0029832A1, yayınlanma: Şubat 12, 2004 (çeşitli kanser tipleri tedavisi); ve 2004/0087546, yayınlanma: Mayıs 6, 2004 (miyeloproliferatif hastalıkların tedavisi) tarif edilenler bulunur. Örnekler arasında ayrıca WO 2004/103274, yayınlanma Aralık 2, 2004 belgesinde tarif edilenler bulunur.

Belirli kanser örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, cilt kanserleri, örneğin melanoma; lenf düğümü; meme; serviks; uterus; gastrointestinal sistem; akciğer; yumurtalık; prostat; kolon; rektum; ağız; beyin; baş ve boyun; boğaz; testisler; böbrek; pankreas; kemik; dalak; karaciğer; mesane; larinks; nazal pasajlar; ve AIDS ile ilgili kanserler bulunur. Bileşikler ayrıca kan ve kemik iliğinin kanserlerinin, örneğin multipl miyelom ve akut ve kronik lösemileri, örneğin, lenfoblastik, miyelogenoz, lenfositik ve miyelositik lösemilerin tedavisinde faydalıdır. Burada sağlanan bileşikler, ya primer ya da metastatik tümörlerin tedavi, önleme veya yönetiminde kullanılabilir.

Diğer kanserler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ileri malignite, amiloidoz, nöroblastom, menenjiyom,

hemanjiyoperisitom, çoklu beyin metastazı, glioblastom multiformları, glioblastom, beyin stem gliyomu, kötü prognozlu kötücül beyin tümörü, kötücül gliyom, tekrarlayan kötücül gliyom, anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom, nöroendokrin tümörü, rektal adenokarsinom, Dukes C & D kolorektal kanser, rezekte edilemeyen kolorektal karsinom, metastatik hepatoselüler kanser, Kaposi's sarkoma, karotip akut miyeloblastik lösemi, Kronik Lenfositik Lösemi (CLL), Hodgkin's lenfoma, non-Hodgkin's lenfoma, kutanöz T hücreli lenfoma, 10 kutanöz B-Hücreli lenfoma, difüz büyük B-Hücreli lenfoma, düşük sınıf folliküler lenfoma, metastatik melanoma (lokalize melanoma, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, oküler melanoma), kötücül mezotelyoma, kötücül plöral efüzyon mezotelyoma sendromu, peritoneal karsinom, papiller siroz 15 karsinomu, jinekolojik sarkoma, yumuşak doku sarkomu, skleroderma, kutanöz vaskülit, Langerhans hücre histiyositozu, leyomiyosarkom, fibrodisplazi ossifikan progresif, hormon refrakter prostat kanseri, rezekte edilmiş yüksek-riskli yumuşak doku sarkomu, rezekte edilemeyen hepatosellüler kanser, 20 Waldenstrom's makroglobülinemi, yanan miyelom, ağrısız miyelom, fallopian tüp kanseri, androjen bağımsız prostat kanseri, androjen bağımlı evre IV non-metastatik prostat kanseri, hormona duyarlı olmayan prostat kanseri, kemoterapiye duyarlı olmayan prostat kanseri, papiller tiroit karsinomu, folliküler tiroit 25 karsinomu, medüller tiroid karsinomu ve leiomyoma bulunur. Özel bir uygulamada, kanser, metastatiktir. Bir başka uygulamada, kanser, refrakter veya kemoterapi veya radyasyona dirençlidir.

Bir uygulamada, hastalıklar veya bozukluklar, çeşitli lösemilerdir, örneğin kronik lenfositik lösemi, kronik 30 miyelositik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, akut miyelojenöz lösemi ve ABD Yayın No. 2006/0030594, yayınlanma: Şubat 9, 2006 açıklanan şekildeki akut miyeloblastik lösemi, örneğin, tekrarlamış, refrakter veya dirençli lösemilerdir.

"Lösemi" terimi, kan oluşturuucu dokuların kötücül

neoplazmları anlamına gelir. Lösemi, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, kronik lenfositik lösemi, kronik miyelositik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, akut miyelojenöz lösemi ve akut miyeloblastik lösemi kapsar. Lösemi, tekrarlayan, refrakter
5 veya konvansiyonel terapiye dirençli olabilir. "Tekrarlayan" terimi, terapiden sonra lösemi remisyonu geçiren hastaların kemik iliğinde lösemi hücrelerinin geri dönüşü ve normal kan hücrelerinde azalma olduğu bir durumu ifade eder. "Refrakter veya dirençli" terimi, hastaların, yoğun tedaviden sonra bile,
10 kemik iliğinde rezidüel lösemi hücrelerinin bulunduğu bir durumu ifade eder.

Bir başka uygulamada, hastalıklar veya bozukluklar, çeşitli tiplerdeki lenfomalar, örneğin Non-Hodgkin's lenfomasıdır (NHL). "Lenfoma" terimi, retiküloendotelyal ve lenfatik sistemlerde
15 ortaya çıkan heterojen bir neoplazmalar grubunu belirtir. "NHL", lenf bezleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere immün sistem bölgelerindeki lenfoid hücrelerinin kötücül monoklonal proliferasyonunu belirtir. NHL örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, manto
20 hücreli lenfoma (MCL), orta farklılaşmalı lenfositik lenfoma, orta lenfositik lenfoma (ILL), difüz az farklılaşmış lenfositik lenfoma (PDL), santrositik lenfoma, difüz küçük ayrık hücre lenfoması (DSCCL), folliküler lenfoma ve mikroskop altında görülebilir herhangi bir tipteki manto hücreli lenfomalar
25 (nodüler, difüz, blastik ve manto bölge lenfoması) bulunur.

Arzu edilmeyen anjiyojenez ile ilişkili veya karakterize hastalık ve bozukluk örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, enflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, viral hastalıklar, genetik hastalıklar, alerjik
30 hastalıklar, bakteriyel hastalıklar, oküler neovasküler hastalıklar, koroidal neovasküler hastalıklar, retina neovasküler hastalıkları ve rubeoz (angulus neovaskülerizasyonu) bulunur. Arzu edilmeyen anjiyojenezile ilişkili veya karakterize hastalık ve bozuklukların spesifik örnekleri arasında, bunlarla

sınırlı kalmamak kaydıyla, artrit, endometriyozis, Crohn's hastalığı, kalp yetmezliği, ileri kalp yetmezliği, renal bozulma, endotoksemi, toksik şok sendromu, osteoartrit, retrovirüs replikasyonu, harabiyet, menenjit, silika-kaynaklı fibroz, amyant-kaynaklı fibroz, veteriner bozukluk, malignite ile ilişkili hiperkalsemi, inme, dolaşımsal şok, periyodontit, jinjivit, makrositik anemi, refrakter anemi, ve 5q-delesyon sendromu bulunur.

Ağrı örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla U.S. Patent Yayın No. 2005/0203142, yayınlanma: Eylül 15, 2005 yayınında tarif edilenler bulunur. Spesifik tipli ağrılar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, karma nosiseptif ve nöropatik ağrı, viseral ağrı, migren, baş ağrısı ve post-operatif ağrı bulunur.

Nosiseptif ağrı örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, kimyasal ya da termal yanıklar, cilt kesilmeleri, cilt kontüzyonları ile ilişkili ağrı, osteoartrit, romatoid artrit, tendonit, ve miyofasiyel ağrı bulunur.

Nöropatik ağrı örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, CRPS tip I, CRPS tip II, refleks sempatetik distrofi (RSD), refleks nörovasküler distrofi, refleks distrofisi, sempatetik olarak korunan ağrı sendromu, kozalji, Sudeck kemik atrofisi, algonörodistrofi, omuz el sendromu, post-travmatik distrofi, trigeminal nevralji, post herpetik nevralji, kanser ile ilgili ağrı, hayali uzuv ağrısı, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, omurilik yaralanma ağrısı, santral inme sonrası ağrı, radikulopati, diyabetik nöropati, inme sonrası ağrı, lötik nöropati, ve diğer ağrılı nöropatik şartlar örneğin vinkristin ve velcade gibi ilaçların indüklediği şartlar bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde, "Kompleks bölgesel ağrı sendromu," "CRPS" ve "CRPS ve ilgili sendromlar" terimleri, aşağıdakilerden biri veya birkaçı ile karakterize edilen kronik

bir ağrı bozukluğu anlamına gelir: ağrı, ister spontan isten uyarılan olsun, örneğin, allodini (genellikle ağrılı olmayan bir uyarıya verilen ağrılı yanıt) ve hiperaljezi (genellikle hafif ağrılı bir uyarana abartılı cevap); uyarıcı bir durumla
5 orantısız ağrı (örneğin, bilek burkulması sonrası yıllar boyu süren ağrı); tek bir periferik sinir dağılımıyla sınırlı olmayan bölgesel ağrı; ve otonomik disregülasyon (örneğin, ödem, kan akımında değişiklik ve hiperhidroz) ile ilişkili trofik cilt değişimleri (kıl ve tırnek büyüme anomalileri ve kütanöz
10 ülserasyon).

MD ve ilgili sendromlara örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, U.S. Patent Yayın No. 2004/0091455, yayınlanma: Mayıs 13, 2004 yayınında tarif edilenler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla,
15 atrofik (kuru) MD, eksüdatif (ıslak) MD, yaşla ilgili makülopati (ARM), koroidal neovaskülerizasyon (CNVM), retinal pigment epitelyum detaşmanı (PED), ve retinal pigment epitelyum atrofisi (RPE) bulunur.

Cilt hastalıkları örnekleri arasında, bunlarla sınırlı
20 kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2005/0214328A1, yayınlanma: Eylül 29, 2005 yayınında tarif edilenler bulunur.

Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, epidermin, aknenin ve kırışıklıkların büyümesiyle karakterize keratozlar ve ilgili semptomlar, cilt hastalıkları veya
25 bozuklukları bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde, "keratoz" terimi, keratinli tabakanın sınırlı büyüme varlığı gösterdiği epidermis üzerindeki herhangi bir lezyon, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, aktinik keratoz, seboreik keratoz, keratoakantom, keratoz
30 folliküleris (Darier hastalığı), ters folliküler keratoz, Palmoplantar Keratoderma (PPK, keratosis palmaris et plantaris), keratoz pilaris ve stucco keratozis anlamına gelir. "Aktinik keratoz" terimi ayrıca senil keratoz, keratoz senilis, verruca

senilis, plana senilis, güneş keratozu, keratoderma veya keratoma anlamına gelir. "Seboreik keratoz" terimi ayrıca seboreik siğil, senil siğil veya bazal hücreli papilloma anlamına gelir. Keratoz, aşağıdaki semptomlardan biri veya daha fazla ile karakterize edilir: maruz kalan yüzeylerde (örneğin, yüz, eller, kulaklar, boyun, bacaklar ve göğüs) kaba görünen, pullu, eritemli papüller, plaklar, spiküller veya nodüller, kutanöz boynuzlar olarak adlandırılan keratinin yumruları, hiperkeratoz, telanjiektazi, elastoz, pigmentli lentiginler, akantozis, parakeratozis, diskeratozis, papillomatozis, bazal hücrelerin hiperpigmentasyonu, hücresel atipi, mitotik figürler, abnormal hücre-hücre yapışması, yoğun enflamatuvar infiltratlar ve skuamöz hücreli karsinomların küçük prevalansı.

Epidermisin aşırı büyümesi ile karakterize olan cilt hastalıkları veya bozuklukları örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, epidermisin aşırı büyümesi varlığı ile beliren herhangi bir durum, hastalık veya bozukluk, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, papilloma virüsü ile ilişkili enfeksiyonlar, arsenik keratozlar, Leser-Trelat belirtisi, siğil diskeratoma (WD), trikostazis spinulosa (TS), eritrokeratoderma variabilis (EKV), iktiyozis fetalis (harlekin iktiyozis), parmak eklemi pedleri, kutanöz melanoakantoma, porokeratoz, psöriyazis, sedef hastalığı, skuamöz hücre karsinoması, konflüan ve retikülize papillomatoz (CRP), akrokordonlar, kutanöz nasır, cowden hastalığı (çoklu hamartoma sendromu), dermatoz papulosa nigra (DPN), epidermal nevus sendromu (ENS), ichthyosis vulgaris, molluscum contagiosum, prurigo nodüleris ve akantozis nigricans (AN) bulunur.

Pulmoner bozukluk örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2005/0239842A1, yayınlanma: Ekim 27, 2005 yayınında tarif edilenler bulunur. Spesifik örnekler pulmoner hipertansiyon ve buna bağlı bozuklukları içerir. Pulmoner hipertansiyon ve ilgili bozukluk örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla: birincil pulmoner

hipertansiyon (PPH); ikincil pulmoner hipertansiyon (SPH);
familial PPH; sporadik PPH; prekapiler pulmoner hipertansiyon;
pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); pulmoner arter
hipertansiyon; idiyomatik pulmoner hipertansiyon; trombotik
5 pulmoner arteriopati (TPA); pleksojenik pulmoner arteriopati;
fonksiyonel sınıflar I ila IV pulmoner hipertansiyon; ve
pulmoner hipertansiyon, sol ventriküler disfonksiyon ile
ilişkili, ilgili veya buna ikincil, mitral valvüler hastalığı,
konstriktif perikardit, aortik stenoz, kardiyomiyopati,
10 mediastinal fibroz, anomalo pulmoner venöz drenaj/tahliye,
pulmoner venooklüzif hastalığı, kollajen vasküler hastalığı,
konjenital kalp hastalığı, HIV virüsü enfeksiyonu, ilaçlar ve
toksinler örneğin fenfluraminler, konjenital kalp hastalığı,
pulmoner venöz hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer
15 hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, uyku bozukluklu
solunum, alveolar hipoventilasyon bozukluğu, yüksek irtifaya
kronik maruziyeti, neonatal akciğer hastalığı, alveolar-kapiler
displazi, orak hücre hastalığı, diğer koagülasyon bozukluğu,
kronik tromboemboli, bağ dokusu hastalığı, lupus örneğin
20 sistemik ve kütanöz lupus, şistosomiyaz, sarkoidoz veya pulmoner
kapiler hemanjiomatozis bulunur.

Asbest ile ilgili bozukluk örnekleri arasında, bunlarla
sınırlı olmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2005/0100529,
yayınlanma: Mayıs 12, 2005 yayınında tarif edilenler bulunur.
25 Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla,
mezotelyoma, asbest, kötücül plöral efüzyon, iyi huylu eksudatif
efüzyon, plöral plaklar, plöral kalsifikasyon, difüz plöral
kalınlaşma, yuvarlak ateletazi, fibrotik kütleler ve akciğer
kanseri bulunur.

30 Parazitik hastalık örnekleri arasında, bunlarla sınırlı
kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2006/0154880, yayınlanma:
Temmuz 13, 2006 yayınında tarif edilenler bulunur. Paraziter
hastalıklar arasında, insan hücre içi parazitlerinin, örneğin,
bunlarla sınırlı olmamak üzere, *P.falcifarum*, *P. ovale*, *P.*

vivax, *P. malariae*, *L. donovari*, *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., ve *O. volvulus*'un neden olduğu hastalıklar ve rahatsızlıklar bulunur. İnsan dışı hücre içi parazitler, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp., ve *Theileria* ssp.'nin neden olduğu diğer hastalıklar ve bozukluklar da kapsanmıştır. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, sıtma, babesyozis, tripanosomiyaz, leyişmanyazis, toksoplazmozis, meningoensefalit, keratit, amebiyazis, giardiyazis, kriptosporidiyozis, izosporiyazis, siklosporiyazis, mikrosporidiozis, askariasis, trikuriyazis, ansilostomiyazis, strongiloidiazis, toksokariyazis, trikinozis, lenfatik filiyazis, onkoserkoz, filaryaz, şistosomiyazis ve hayvan şistozomlarının neden olduğu dermatit bulunur.

İmmün yetmezliği bozuklukları örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ABD Başvuru No. 11/289,723, dosyalama: Kasım 30, 2005 yayınında tarif edilenler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, adenozin deaminaz eksikliği, normal veya yüksek Igs ile antikor eksikliği, ataksi-tenlanjektazi, çıplak lenfosit sendromu, ortak değişkenli immün yetmezlik, hiper-IgM'li Ig eksikliği, Ig ağır zinciri delesyonları, IgA eksikliği, timomalı immün yetmezliği, retiküler disgenezi, Nezelof sendromu, selektif IgG alt sınıfı eksikliği, geçici çocukluk hipoglobülinemisi, Wiscott-Aldrich sendromu, X bağlantılı agammaglobülinemi, X bağlantılı şiddetli kombine immün yetmezliği bulunur.

MSS bozuklukları örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2005/0143344, yayınlanma: Haziran 30, 2005 yayınında tarif edilenler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, bunlarla

sınırlı kalmamak kaydıyla, amiyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, multipl skleroz, diğer nöroimmünolojik bozukluklar örneğin Tourette sendromu, delirium veya kısa sürede ortaya çıkan bilinç bozuklukları ve amnestik bozukluk veya diğer merkezi sinir sistemi bozulmalarının yokluğunda ortaya çıkan gizli bellek bozuklukları bulunur.

MSS hasarları ve ilgili sendromlara örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2006/0122228, yayınlanma: Haziran 8, 2006 yayınında tarif edilenler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, MSS hasarı/zararı ve ilgili sendromlar, örneğin, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, birincil beyin hasarı, ikincil beyin hasarı, travmatik beyin hasarı, fokal beyin hasarı, difüz aksonal hasarı, baş hasarı, konküsyon, post-konküsyon sendromu, serebral kontüzyon ve lacerasyon, subdural hematoma, epidermal hematoma, post-travmatik epilepsi, kronik vejetatif hal, tam SCI, tam olmayan SCI, akut SCI, subakut SCI, kronik SCI, santral kord sendromu, Brown-Sequard sendromu, anterior kord sendromu, conus medullaris sendromu, kauda ekuina sendromu, nörojenik şok, spinal şok, bilinç düzeyi değişimi, baş ağrısı, bulantı, kusma, bellek kaybı, sersemlik, diplopi, bulanık görüş, emosyonel labilite, uyku bozuklukları, irritabilite, konsantre olamama, asabiyet, davranışsal bozukluklar, bilişsel eksiklik ve nöbet bulunur.

Diğer hastalık veya bozukluklar arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, viral, genetik, alerjik, ve otoimmün hastalıklar bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, HIV, hepatit, erişkin solunum sıkıntısı sendromu, kemik rezorpsiyon hastalıkları, kronik pulmoner enflamatuvar hastalıklar, dermatit, kistik fibroz, septik şok, sepsis, endotoksik şok, hemodinamik şok, sepsis sendromu, post iskemik reperfüzyon hasarı, menenjit, psöriyazis, sedef hastalığı, fibrotik hastalığı, kaşeksi, Graft versus host

hastalığı, greft rejeksiyonu, oto-immün hastalığı, romatoid spondilit, Crohn's hastalığı, ülseratif kolit, enflamatuvar-bağırsak hastalığı, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus, cüzamda ENL, radyasyon hasarı, kanser, astım veya

5 hiperoksik alveol hasarı bulunur.

Ateroskleroz ve ilgili durumlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2002/0054899, yayınlanma: Mayıs 9, 2002 yayınında açıklananlar bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, anjiyoplasti, stentleme, aterektomi ve aşılama gibi vasküler girişim sonrası restenoz da dahil olmak üzere ateroskleroz içeren tüm durum formları bulunur. Tüm vasküler müdahale biçimleri burada öngörülmüş olup, bunlar arasında örneğin, kardiyovasküler ve renal sistem hastalıkları, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, renal anjiyoplasti, perkütanöz koroner girişim (PCI), perkütanöz transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA), karotid perkütanöz transluminal anjiyoplasti (PTA), koroner by-pass aşılama, stent implantasyonu	Sağlanan Vücut Alanları
---	-------------------------

ile anjiyoplasti, iliak, femoral veya popliteal arterlere periferik perkütanöz transluminal girişimi ve emprenye edilmiş yapay greftler kullanılarak cerrahi müdahaleler bulunur. Aşağıdaki çizelgede, tümü burada öngörülen, tedaviye ihtiyacı olabilecek ana sistemik arterlerin bir listesi verilmektedir: Arter	
Aksiler Brakiyal	Omuz ve aksilla Üst kol
Brakiyosefalik Karın boşluğu	Baş, boyun, ve kol Sol gastrik, splenik ve hepatik arterlere ayrılır
Ana karotis	Boyun
Ortak iliak	Dış ve iç iliak arterlerine ayrılır
Koroner Derin femoral Dijital Dorsalis pedis Dış karotis	Kalp Uyluk Parmaklar Ayak Boyun ve dış baş bölgeleri
Dış iliak	Femoral arter
Femoral	Uyluk

Gastrik	Mide
Hepatik İnferior mezenterik	Karaciğer, safra kesesi, pankreas ve duodenum alçalan kolonu, rektum ve pelvik duvar
İç karotis	Boyun ve iç baş bölgeleri
Dahili iliak	Rektum, idrar kesesi, dış cinsel organ, kalça kasları, uterus ve vajina
Sol gastrik Orta sakral	Özofagus ve mide Sakrum
Yumurtalık	Yumurtalıklar
Palmar kemeri	El
Peroneal	Baldır
Popliteal Posterior tibial	Diz Baldır
Pulmoner Radyal	Akciğerler Kolun ön kısmı
Renal	Böbrek
Splenik	Mide, pankreas ve dalak
Subklavyen	Omuz
Süperior mesenterik Testiküler	Pankreas, ince bağırsak, yükselen ve transvers kolon Testisler

Ulnar	Kolun ön kısmı
-------	----------------

- Uyku bozukluğu ve ilgili sendromlar arasında örneğin, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2005/0222209A1, yayınlanma: Ekim 6, 2005 yayınında açıklananlar bulunur.
- 5 Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, horlama, uyku apnesi, insomnia, narkolepsi, huzursuz bacak sendromu, karabasanlar, uykuda yürüme uykuda yeme, ve uyku bozukluğu ile ilişkili kronik nörolojik veya enflamatuvar durumlar bulunur. Kronik nörolojik veya enflamatuvar durumlar
- 10 arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, kompleks bölgesel ağrı sendromu, kronik düşük sırt ağrısı, muskuloskeletal ağrı, artrit, radikülopati, kanser ile ilişkili ağrı, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, viseral ağrı, mesane ağrısı, kronik pankreatit, nöropatiler
- 15 (diyabetik, post-herpetik, travmatik veya enflamatuvar), ve nörodejeneratif bozukluklar örneğin Parkinson hastalığı, Alzheimer's hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, Huntington hastalığı, bradikinezi; kas sertliği; Parkinsonsu titreme; Parkinsu yürüyüş; hareket donukluğu;
- 20 depresyon; defektif uzun dönemli bellek, Rubinstein- Taybi sendromu (RTS); demans; postural stabil olmama; hipokinetik bozukluklar; sinüklein; çoklu sistem atrofileri; striatonigral dejenerasyon; olivopontoserebellar atrofi; Shy-Drager sendromu; Parkinsonsu özelliklere sahip motor nöron hastalığı; Lewy
- 25 cisimcikli demans; Tau patoloji bozuklukları; progresif supranükleer palsi; kortiküsobazik dejenerasyon; frontotemporal demans; amiloid patoloji bozuklukları; hafif bilişsel bozukluk; Parkinsonizmli Alzheimer hastalığı; Wilson hastalığı; Hallervorden-Spatz hastalığı; Chediak-Hagashi hastalığı; SCA-3
- 30 spinoserebellar ataksi; X bağlantılı distoni Parkinsonizmi; priyon hastalığı; hiperkinetik bozukluklar; kora; ballizmus; distoni titremeleri; amiyotrofik lateral skleroz (ALS); MSS travması ve miyoklonus bulunur.

Hemoglobinopati ve ilgili bozukluklar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ABD Yayın No. 2005/0143420A1, yayınlanma: Haziran 30, 2005 yayınında tarif edilenler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, hemoglobinopati, orak hücreli anemi ve CD34+ hücrelerinin farklılaşmasıyla ilgili herhangi bir başka bozukluk bulunur.

TNF α ilgili bozukluklara örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, WO 98/03502 ve WO 98/54170'de tarif edilenler bulunur. Spesifik örnekler arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla: endotoksemi veya toksik şok sendromu; kaşeksi; erişkin solunum sıkıntısı sendromu; kemik rezorpsiyon hastalıkları örneğin artrit; hiperkalsemi; Graft versus host reaksiyonu; serebral sıtma; enflamasyon; tümör büyümesi; kronik pulmoner enflamatuvar hastalıklar; reperfüzyon hasarı; miyokart enfarktüsü; inme; dolaşımsal şok; romatoid artrit; Crohn's hastalığı; HIV enfeksiyonu ve AIDS; diğer bozukluklar örneğin romatoid artrit, romatoid spondilit, osteoartrit, psoriatik artrit ve diğer artritlik durumları, septik şok, sepsis, endotoksik şok, Graft versus host hastalığı, harabiyet, Crohn's hastalığı, ülseratif kolit, multipl skleroz, sistemik lupus eritromatoz, cüzamda ENL, HIV, AIDS, ve AIDS içinde fırsatçı enfeksiyonlar; bozukluklar örneğin septik şok, sepsis, endotoksik şok, hemodinamik şok ve sepsis sendromu, post iskemik reperfüzyon hasarı, sıtma, mikobakteril enfeksiyon, menenjit, psöriyazis, sedef hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, fibrotik hastalığı, kaşeksi, greft rejeksiyon, onkojenik veya kanserli durumlar, astım, otoimmün hastalığı, radyasyon zarar verir ve hiperoksik alveol hasarı; viral enfeksiyonlar, uçuk virüslerinden kaynaklananlar gibi; viral konjonktivit; veya atopik dermatit bulunur.

Başka uygulamalarda, burada sunulan formülasyonlar, bileşimler veya dozaj formlarının çeşitli immünolojik uygulamalarda, ABD Yayın No. 2007/0048327, yayınlanma: Mart 1, 2007'de açıklanan şekilde özellikle aşı adjuvanları olarak,

özellikle antikanser aşı adjuvanları olarak kullanımı da kapsam dahilindedir. Bu uygulamalar ayrıca, kanser veya bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek veya önlemek için aşılarda birlikte burada sağlanan bileşimlerin, formülasyonların veya dozaj formlarının ve alerjik tepkimelerin azaltılması veya duyarsızlaştırılması gibi başka çeşitli kullanımların kullanımı ile de ilgilidir.

5. ÖRNEKLER

Burada sağlanan uygulamalar aşağıdaki örneklere referansla daha iyi anlaşılabilir. Bu örnekler, burada sağlanan farmasötik bileşimleri ve dozaj formlarını gösterme amaçlıdır, ancak hiçbir şekilde sınırlayıcı değildir.

5.1 Örnek 1: 0,5 mg Güçlü Pomalidomid Dozaj Kapsülü

Tablo 1, bir #4 boyutlu kapsül içindeki bir 0,5 mg'lık güçlü pomalidomid tekli doz birimi için bir seri formülasyon ve tekli dozaj formülasyonunu göstermektedir.

Tablo 1. 0,5 mg güçlü pomalidomid kapsülü için formülasyon

Malzeme	Yüzde	Nicelik
	Ağırlık	(mg/kapsül)
Pomalidomid	~1 %	0,5*
Nişasta 1500	56%	35
Sodyum Stearil Fumarat (PRUV)	~0,3 %	0,16
Püskürtülerek Kurutulmuş Mannitol (Mannogem EZ)	kalan	kalan
Toplam	100,0%	62,5

* 0,5 mg'lık pomalidomid kuvvetini sağlayan miktarına karşılık gelen pomalidomid miktarı anlamına gelir.

Pomalidomid, 35'lik bir elekten geçirilmiştir. Mannitol ve nişasta her biri ayrı ayrı 25'lik bir elekten geçirilmiştir.

Pomalidomid, mannitol ve nişastanın bir kısmı ile ön

harmanlanmıştır. Ön harman, 0,039 inchlik bir elek içerisinde çekilmiştir. Mannitol ve nişastanın kalanı, ayrıca 0,039 inchlik bir elek içerisinde geçirilmiştir. Ön harman, mannitol ve nişastanın kalanı ile harmanlanmıştır. Bu harman, 60'lik bir elekten geçirilmiş olan sodyum fumarat ile ayrıca karılmıştır. Nihai harman, bir boyut #4 kapsül içerisine enkapsüle edilmiştir.

5.2 Örnek 2: 1 mg Güçlü Pomalidomid Dozaj Kapsülü

Tablo 2, bir #4 boyutlu kapsül içindeki bir 1 mg'lik güçlü pomalidomid tekli doz birimi için bir seri formülasyon ve tekli dozaj formülasyonunu göstermektedir.

Tablo 2. 1 mg güçlü pomalidomid kapsülü için formülasyon

Malzeme	Yüzde	Nicelik
	Ağırlık	(mg/kapsül)
Pomalidomid	~1 %	1*
Nişasta 1500	56%	70
Sodyum Stearil Fumarat (PRUV)	~0,3 %	0,32
Püskürtülerek Kurutulmuş Mannitol (Mannogem EZ)	kalan	kalan
Toplam	100,0%	125

* 1 mg'lik pomalidomid kuvvetini sağlayan miktarına karşılık gelen pomalidomid miktarı anlamına gelir.

Pomalidomid, 35'lik bir elekten geçirilmiştir. Mannitol ve nişasta her biri ayrı ayrı 25'lik bir elekten geçirilmiştir. Pomalidomid, mannitol ve nişastanın bir kısmı ile ön harmanlanmıştır. Ön harman, 0,039 inchlik bir elek içerisinde çekilmiştir. Mannitol ve nişastanın kalanı, ayrıca 0,039 inchlik bir elek içerisinde geçirilmiştir. Ön harman, mannitol ve nişastanın kalanı ile harmanlanmıştır. Bu harman, 60'lik bir

elekten geçirilmiş olan sodyum fumarat ile ayrıca karılmıştır. Nihai harman, bir boyut #4 kapsül içerisine enkapsüle edilmiştir.

5.3 Örnek 3: 2 mg Güçlü Pomalidomid Dozaj Kapsülü

5 Tablo 3, bir #2 boyutlu kapsül içindeki bir 2 mg'lik pomalidomid tekli doz birimi için bir seri formülasyon ve tekli dozaj formülasyonunu göstermektedir.

Tablo 3. 2 mg güçlü pomalidomid kapsülü için formülasyon

Malzeme	Yüzde	Nicelik
	Ağırlık	(mg/kap sül)
Pomalidomid	~1 %	2*
Nişasta 1500	56%	140
Sodyum Stearil Fumarat (PRUV)	~0,3 %	0,64
Püskürtölerek Kurutulmuş Mannitol (Mannogem EZ)	kalan	kalan
Toplam	100,0%	250

* 2 mg'lik pomalidomid kuvvetini sağlayan miktarına karşılık
10 gelen pomalidomid miktarı anlamına gelir.

Pomalidomid, 35'lik bir elekten geçirilmiştir. Mannitol ve nişasta her biri ayrı ayrı 25'lik bir elekten geçirilmiştir. Pomalidomid, mannitol ve nişastanın bir kısmı ile ön harmanlanmıştır. Ön harman, 0,039 inchlik bir elek içerisinden
15 çekilmiştir. Mannitol ve nişastanın kalanı, ayrıca 0,039 inchlik bir elek içerisinden geçirilimiştir. Ön harman, mannitol ve nişastanın kalanı ile harmanlanmıştır. Bu harman, 60'lik bir elekten geçirilmiş olan sodyum fumarat ile ayrıca karılmıştır. Nihai harman, bir boyut #2 kapsül içerisine enkapsüle
20 edilmiştir.

5.4 Örnek 4: 3 mg Güçlü Pomalidomid Dozaj Kapsülü

Tablo 4, bir #2 boyutlu kapsül içindeki bir 0,5 mg'lik güçlü pomalidomid tekli doz birimi için bir seri formülasyon ve tekli dozaj formülasyonunu göstermektedir.

5 Tablo 4. 3 mg güçlü pomalidomid kapsülü için formülasyon

Malzeme	Yüzde	Nicelik
	Ağırlık	(mg/kapsül)
Pomalidomid	~1,6%	3*
Nişasta 1500	56%	100,8
Sodyum Stearil Fumarat (PRUV)	~0,3 %	0,45
Püskürtülerek Kurutulmuş Mannitol (Mannogem EZ)	kalan	kalan
Toplam	100,0 %	180

* 3 mg'lik pomalidomid kuvvetini sağlayan miktarına karşılık gelen pomalidomid miktarı anlamına gelir.

Pomalidomid, 35'lik bir elekten geçirilmiştir. Mannitol ve nişasta her biri ayrı ayrı 25'lik bir elekten geçirilmiştir. Pomalidomid, mannitol ve nişastanın bir kısmı ile ön harmanlanmıştır. Ön harman, 0,039 inchlik bir elek içerisinden çekilmiştir.

Mannitol ve nişastanın kalanı, ayrıca 0,039 inchlik bir elek içerisinden geçirilmiştir. Ön harman, mannitol ve nişastanın kalanı ile harmanlanmıştır. Bu harman, 60'lik bir elekten geçirilmiş olan sodyum fumarat ile ayrıca karılmıştır. Nihai harman, bir boyut #2 kapsül içerisine enkapsüle edilmiştir.

5.5 Örnek 5: 4 mg Güçlü Pomalidomid Dozaj Kapsülü

Tablo 5, bir #2 boyutlu kapsül içindeki bir 0,5 mg'lik güçlü pomalidomid tekli doz birimi için bir seri formülasyon ve tekli dozaj formülasyonunu göstermektedir.

Tablo 5. 4 mg güçlü pomalidomid kapsülü için formülasyon

Malzeme	Yüzde	Nicelik
	Ağırlık	(mg/kapsül)
Pomalidomid	~1,6%	4*
Nişasta 1500	56%	134,4
Sodyum Stearil Fumarat (PRUV)	~0,3 %	0,6
Püskürtülerek Kurutulmuş Mannitol (Mannogem EZ)	kalan	kalan
Toplam	100,0%	240

* 4 mg'lık pomalidomid kuvvetini sağlayan miktarına karşılık gelen pomalidomid miktarı anlamına gelir.

5 Pomalidomid, 35'lik bir elekten geçirilmiştir. Mannitol ve nişasta her biri ayrı ayrı 25'lik bir elekten geçirilmiştir. Pomalidomid, mannitol ve nişastanın bir kısmı ile ön harmanlanmıştır. Ön harman, 0,039 inchlik bir elek içerisinde çekilmiştir. Mannitol ve nişastanın kalanı, ayrıca 0,039 inchlik bir elek içerisinde geçirilmiştir. Ön harman, mannitol ve 10 nişastanın kalanı ile harmanlanmıştır. Bu harman, 60'lik bir elekten geçirilmiş olan sodyum fumarat ile ayrıca karılmıştır. Nihai harman, bir boyut #2 kapsül içerisine enkapsüle edilmiştir.

5.6 Örnek 6: 5 mg Güçlü Pomalidomid Dozaj Kapsülü

15 Tablo 6, bir #1 boyutlu kapsül içindeki bir 5 mg'lık pomalidomid tekli doz birimi için bir seri formülasyon ve tekli dozaj formülasyonunu göstermektedir.

Tablo 4. 5 mg güçlü pomalidomid kapsülü için formülasyon

Malzeme	Yüzde	Nicelik
	Ağırlık	(mg/kapsül)

Pomalidomid	~2%	5*
Nişasta 1500	56%	168
Sodyum Stearil Fumarat (PRUV)	~0,3 %	0,75
Püskürtölerek Kurutulmuş Mannitol (Mannogem EZ)	kalan	kalan
Toplam	100,0%	300

* 5 mg'lık pomalidomid kuvvetini sağlayan miktarına karşılık gelen pomalidomid miktarı anlamına gelir.

Pomalidomid, 35'lik bir elekten geğirilmiştir. Mannitol ve nişasta her biri ayrı ayrı 25'lik bir elekten geğirilmiştir.

5 Pomalidomid, mannitol ve nişastanın bir kısmı ile ön harmanlanmıştır. Ön harman, 0,039 inchlik bir elek içerisinden çekilmiştir. Mannitol ve nişastanın kalanı, ayrıca 0,039 inchlik bir elek içerisinden geğirilimiştir. Ön harman, mannitol ve nişastanın kalanı ile harmanlanmıştır. Bu harman, 60'lik bir
10 elekten geçirilmiş olan sodyum fumarat ile ayrıca karılmıştır. Nihai harman, bir boyut #1 kapsül içerisine enkapsüle edilmiştir.

5.7 Örnek 7: Formölasyonun Stabilitesi

Hızlandırılmış stabilite, 40 °C/%75 RH altında
15 değerlendirilmiş ve ilk, 1 ay, 3 ay ve 6 ay boyunca safsızlık seviyeleri belirlenmiştir. 25 °C/%60 RH altında uzun vadeli stabilite de 0-24 ay boyunca değerlendirilir. Safsızlık seviyesinin belirlenmesi için, aşağıdaki koşullar kullanılarak bir HPLC gradyan yöntemi kullanılmıştır:

Kolon:	Zorbax SB-CN,	150 mm x 4,6 mm id, 5µm parçacık boyutu
Sıcaklık:	Ortam	

Hareketli Faz:	A: 10/90 metanol/%0,1 trifloroasetik asit		
	B: 80/20 metanol/%0,1 trifloroasetik asit		
Gradyan Profili:	Süre (dk)	%A	%B
	0	90	10
	5	90	10
	50	20	80
	51	90	10
	60	90	10
Akış Hızı:	1,0 mL/dk		
Enjeksiyon Hacmi:	25 µL		
Saptama	UV, 240 nm		
Çalışma Süresi:	60 dakika.		

Deneylerden, burada sağlanan formülasyondaki safsızlıkların, araştırılan süre boyunca önemsiz kaldığı görülmüştür. Dozajın performans özellikleri de, araştırılan süre zarfında muhafaza edilmiştir. Bu sonuçlar, burada verilen formülasyonların klinik ve diğer kullanımlar için yeterli stabiliteye sahip olduğunu göstermektedir.