

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027801**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.09.29

(21) Номер заявки
201491292

(22) Дата подачи заявки
2012.12.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ (+)-2-[1-(3-ЭТОКСИ-4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-МЕТАНСУЛЬФОНИЛЭТИЛ]-4-АЦЕТИЛАМИНОИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА

(31) 61/580,626

(32) 2011.12.27

(33) US

(43) 2014.11.28

(86) PCT/US2012/071623

(87) WO 2013/101810 2013.07.04

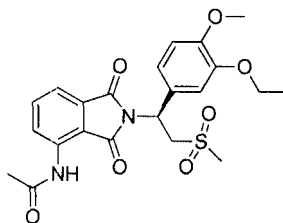
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Бхат Среенивас С., Келли Майкл Т.
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2012083017
US-A1-2007155791
US-B2-6962940
WO-A1-0104195

(57) Предоставлены лекарственные формы, содержащие (+)-2-[1-(3-этоксифенил)-2-метансульфонилэтил]-4-ацетиламиноизоиндолин-1,3-дион



или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 5-25 мас.% и оболочку, содержащую поливиниловый спирт. Также предоставлена лекарственная форма, подходящая для перорального введения, конкретно таблетка. Раскрыт также способ лечения, предупреждения или управления течением псориаза, артрита, дерматита, акне, дерматомиозита, язвенативного колита, болезни Бехчета, болезни Крона, саркоидоза, увеита, розацеа или красного плоского лишая введением указанных лекарственных форм.

B1**027801****027801****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

В этом документе предоставляют составы и лекарственные формы (+)-2-[1-(3-этоксифенил)-2-метансульфонилэтил]-4-ацетиламиноизоиндолин-1,3-диона. Способы применения составов и лекарственных форм также предоставлены в этом документе.

Предпосылки создания изобретения

Лекарственные вещества обычно вводят как часть состава в комбинации с одним или несколькими другими веществами, которые несут различные и специальные фармацевтические функции. Лекарственные формы разных типов могут быть изготовлены в результате селективного использования фармацевтических эксципиентов. Поскольку фармацевтические эксципиенты имеют различные функции, то и вклад свой в фармацевтические составы вносят многими разнообразными путями, например, через соли, стабилизацию, разбавление, сгущение, стабилизацию, консервацию, окрашивание, ароматизирование и так далее. Свойства, которые обычно учитываются при введении в состав активного лекарственного вещества, включают биологическую доступность, простоту изготовления, легкость введения и стабильность лекарственной формы. Ввиду варьирующихся свойств активного лекарственного вещества, которое должно быть введено в состав, для лекарственных форм обычно требуются фармацевтические эксципиенты, которые индивидуальным образом подбираются специально для активного лекарственного вещества с тем, чтобы добиться преимущественных физических и фармацевтических свойств.

(+)-2-[1-(3-Этоксифенил)-2-метансульфонилэтил]-4-ацетиламиноизоиндолин-1,3-дион (соединение А) представляет собой соединение с противовоспалительной активностью в клиническом исследовании в отношении лечения разнообразных хронических воспалительных состояний. Фармакологически соединение А блокирует деградацию циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) через ингибирование фермента фосфодиэстеразы IV-типа (PDE4), что приводит к увеличению сАМФ в PDE4-экспрессирующих клетках, включающих моноциты, Т-клетки и нейтрофилы. Данные ферментного анализа с использованием очищенного фермента PDE4 из моноцитарных лейкоцитов человека U937 указывают на то, что соединение А имеет значение IC_{50} (PDE4), равное приблизительно 74 нМ. Соединение А и способы его синтеза описаны, например, в патенте США № 6962940, раскрытие которого включено в этот документ путем ссылки в полном его объеме.

Благодаря его разнообразным фармакологическим свойствам соединение А является полезным в лечении, предупреждении и/или в управлении течением заболеваний или расстройств. Таким образом, существует потребность в лекарственных формах соединения А, имеющих преимущественные физические и фармацевтические свойства.

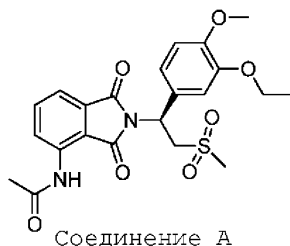
Краткое изложение сущности изобретения

В этом документе обеспечивают фармацевтические лекарственные формы (+)-2-[1-(3-этоксифенил)-2-метансульфонилэтил]-4-ацетиламиноизоиндолин-1,3-диона (соединение А) или его фармацевтически приемлемые пролекарство, соль, сольват, гидрат или клатрат. Также в этом документе обеспечивают способы лечения, управления течением или предупреждения заболеваний и состояний, таких как рак, боль, макулярная дегенерация, кожное заболевание, легочное расстройство, расстройство, вызываемое вдыханием асбестовой пыли, паразитарное заболевание, иммунодефицитное состояние, расстройство центральной нервной системы (CNS), поражение CNS, атеросклероз, расстройство сна, гемоглобинопатия, анемия, воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, вирусное заболевание, генетическое заболевание, аллергическое заболевание, бактериальное заболевание, офтальмологическое неоваскулярное заболевание, хориоидальное неоваскулярное заболевание, неоваскулярное заболевание сетчатки и рубец радужки, без ограничений, с применением соединения А или его фармацевтически приемлемого стереоизомера, пролекарства, соли, сольвата, гидрата или клатрата в лекарственных формах, описываемых в этом документе.

Подробное описание изобретения

Определения.

Как используют в этом документе, термин "соединение А" относится к энантиомерно чистому 2-[1-(3-этоксифенил)-2-метансульфонилэтил]-4-ацетиламиноизоиндолин-1,3-диону. Не будучи ограниченными теорией полагают, что соединение А представляет собой (+)-2-[1-(3-этоксифенил)-2-метансульфонилэтил]-4-ацетиламиноизоиндолин-1,3-дион, который имеет следующую структуру:



Как использовано в этом документе и если не указано иначе, композиция, которая "по существу, свободна" от соединения, означает, что композиция содержит менее приблизительно 20 мас.%, более

предпочтительно менее приблизительно 10 мас.%, даже более предпочтительно менее приблизительно 5 мас.% и наиболее предпочтительно менее приблизительно 3 мас.% соединения.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "стереоизомерно чистый" означает композицию, которая содержит один стереоизомер соединения и является, по существу, свободной от других стереоизомеров того соединения. Например, стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего один хиральный центр, будет, по существу, свободной от противоположного энантиомера соединения. Стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего два хиральных центра, будет, по существу, свободной от других диастереомеров соединения. Обычная стереоизомерно чистая композиция содержит более приблизительно 80 мас.% одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 20 мас.% других стереоизомеров соединения, более предпочтительно более приблизительно 90 мас.% одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 10 мас.% других стереоизомеров соединения, даже более предпочтительно более приблизительно 95 мас.% одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 5 мас.% других стереоизомеров соединения и наиболее предпочтительно более приблизительно 97 мас.% одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 3 мас.% других стереоизомеров соединения.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "энантиомерно чистый" означает стереоизомерно чистую композицию соединения, имеющего один хиральный центр.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)" включает соли кислотных и основных фрагментов соединения, обеспечиваемого в этом документе, но не ограничивается этим. Основные фрагменты могут образовывать широкий ряд солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты для таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, уксусную, муравьиную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричневую, олеиновую, дубильную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую, глюконовую, глюкаронную, сахарную, изоникотиновую, метансульфоновую, этансульфоновую, паратолуолсульфоновую, бензолсульфоновую или памовую (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) кислоты, но не ограничиваются этим. Подходящие неорганические кислоты включают соляную, бромистую-водородную, йодистую-водородную, серную, фосфорную или азотную кислоты, но не ограничиваются этим.

Соединения, которые включают аминокислотный фрагмент, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Химические фрагменты, которые являются кислотными по природе, могут образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей представляют собой соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия или железа.

Как использовано в этом документе и если не задано иначе, термин "сольват" означает соединение, обеспечиваемое в этом документе, или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными внутримолекулярными силами. В том случае, когда растворитель представляет собой воду, сольват представляет собой гидрат.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "пролекарство" означает производное соединения, которое может гидролизаться, окислиться или иным образом прореагировать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с обеспечением соединения. Примеры пролекарств включают в себя производные талидомида, которые включают биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые фосфатные аналоги, но не ограничиваются этим. Другие примеры пролекарств включают производные талидомида, которые включают фрагменты -NO, -NO₂, -ONO или -ONO₂.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термины "биогидролизуемый карбамат", "биогидролизуемый карбонат", "биогидролизуемый уреид", "биогидролизуемый фосфат" означают, соответственно, карбамат, карбонат, уреид или фосфат соединения, который либо 1) не влияет на биологическую активность соединения, но может предоставлять этому соединению преимущественные свойства *in vivo*, такие как накопление, длительность действия или начало проявления действия; либо 2) является биологически неактивным, но превращается *in vivo* в биологически активное соединение. Примеры биогидролизуемых карбаматов включают низшие алкиламины, замещенные этилендиамины, аминокислоты, гидроксикалциламины, гетероциклические и гетероароматические амины и амины простых полиэфиров, но не ограничиваются этим.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "биогидролизуемый сложный эфир" означает сложный эфир соединения, который либо 1) не оказывает влияния на биологическую активность соединения, но может предоставить этому соединению преимущественные свойства *in vivo*, та-

кие как накопление, длительность действия или начало проявления действия; либо 2) является биологически неактивным, но превращается *in vivo* в биологически активное соединение. Примеры биогидролизующих сложных эфиров включают сложные низшие алкилэферы, сложные алкоксиацилоксиэферы, алкилациламиноалкиловые сложные эфиры и холиновые сложные эфиры, но не ограничиваются этим.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "биогидролизующий амид" означает амид соединения, который либо 1) не оказывает влияния на биологическую активность соединения, но может предоставить тому соединению преимущественные свойства *in vivo*, такие как накопление, длительность действия или начало проявления действия; либо 2) является биологически неактивным, но превращается *in vivo* в биологически активное соединение. Примеры биогидролизующих амидов включают низшие алкиламиды, амиды α -аминокислот, алкоксиациламиды и алкиламиноалкилкарбониламиды, но не ограничиваются этим.

Как использовано в этом документе и если не задано иначе, термины "лечить", "процедура лечения" и "лечение" предполагают действие, которое происходит тогда, когда пациент испытывает страдания от конкретного заболевания или расстройства, которое снижает тяжесть заболевания или расстройства, либо отсрочивает или замедляет развитие данного заболевания или расстройства.

Как использовано в этом документе и если не задано иначе, термины "предупреждать", "предупреждение" и "профилактика" относятся к предупреждению начала проявления, рецидива или распространения заболевания или расстройства или его одного или более симптомов. Термины "предупреждать", "предупреждение" и "профилактика" предполагают действие, которое происходит до того, как пациент начинает страдать от конкретного заболевания или расстройства, которое позволяет ингибировать или снизить тяжесть заболевания или расстройства.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термины "управлять течением", "управление течением" и "ведение" охватывают предупреждение рецидива конкретного заболевания или расстройства у пациента, который уже страдал заболеванием или расстройством, и/или продление периода времени, в течение которого пациент, который страдал заболеванием или расстройством, пребывает в состоянии ремиссии. Термины охватывают модулирование предела, развития и/или длительности заболевания или расстройства или изменение ответной реакции пациента на заболевание или расстройство.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "приблизительно" при использовании в связи с дозами, количествами или массовым процентом ингредиентов композиции или лекарственной формы означает, что охвачена доза, количество или массовый процент, которая определена средними специалистами в данной области для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного фармакологическому эффекту, получаемому в результате применения заданной дозы, количества или массового процента. В частности, термин "приблизительно" позволяет предполагать, что охвачена доза, количество или массовый процент в пределах 30, 25, 20, 15, 10, 5, 1, 0,5 или 0,25% относительно заданной дозы, количества или массового процента.

Как использовано в этом документе и если не указано иначе, термин "стабильный" при использовании в отношении состава или лекарственной формы означает, что активный ингредиент состава или лекарственной формы остается солюбилизированным в течение заданного количества времени и в значительной мере не разлагается и не агрегируется, и не становится модифицированным иным образом (например, таким образом, что может быть определено, например, физическими методами, такими как визуальное изучение, или аналитическими методами, такими как HPLC (ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография)).

Составы и лекарственные формы.

В этом документе предоставляют фармацевтические составы и лекарственные формы (+)-2-[1-(3-этокси-4-метоксифенил)-2-метансульфонилэтил]-4-ацетиламиноизоиндолин-1,3-диона (соединение А) или его фармацевтически приемлемого(ой) пролекарства, соли, сольвата, гидрата или клатрата. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы подходят для перорального введения пациенту. В других вариантах осуществления составы и лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, показывают преимущественные физические и/или фармакологические свойства. Такие свойства включают быструю распадаемость, низкую истираемость, простоту количественного определения, однородность состава, свойства текучести для изготовления, растворение и биологическая доступность и/или стабильность, но не ограничиваются этим. Также в этом документе предоставляются наборы, содержащие фармацевтические составы и лекарственные формы, обеспечиваемые в этом документе. Также в этом документе предоставляются способы лечения, управления течением и/или предупреждения заболевания или состояния, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в том, фармацевтического состава или лекарственной формы, обеспечиваемого(ой) в этом документе.

В некоторых вариантах осуществления составы и лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, подходят для перорального введения, в частности, в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления составы и лекарственные формы включают сердцевину, содержащую активный ингредиент, и нефункциональное пленочное покрытие.

В одном варианте осуществления в этом документе предоставляется состав сердцевины, содержа-

щий соединение А. В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит соединение А в количестве приблизительно 0,5-30%, приблизительно 1-25%, приблизительно 5-25%, приблизительно 5-20%, приблизительно 10-15% или приблизительно 5-15 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит соединение А в количестве приблизительно 1, 5, 10, 15, 20 или 25 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В особом варианте осуществления состав сердцевины содержит соединение А в количестве приблизительно 10 мас.% относительно общей композиции сердцевины.

В одном из вариантов осуществления состав сердцевины, содержащий соединение А, дополнительно содержит один/одно или более наполнителей, дезинтегрантов и/или лубрикантов.

В одном из вариантов осуществления наполнитель представляет собой лактозу. В особом варианте осуществления наполнитель представляет собой моногидрат лактозы (например, Fast-Flo®). В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит лактозу в количестве приблизительно 20-85%, приблизительно 30-75%, приблизительно 40-70% или приблизительно 50-65 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит лактозу в количестве приблизительно 20%, приблизительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 85 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В конкретном варианте осуществления состав сердцевины содержит лактозу в количестве приблизительно 60 мас.% относительно общей композиции сердцевины.

В одном из вариантов осуществления наполнитель представляет собой целлюлозу. В особом варианте осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®). В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит целлюлозу в количестве приблизительно 5-60%, приблизительно 10-50%, приблизительно 15-40%, приблизительно 20-30% или приблизительно 25-30 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит целлюлозу в количестве приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 и 50 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В конкретном варианте осуществления состав сердцевины содержит целлюлозу в количестве приблизительно 26,25 мас.% относительно общей композиции сердцевины.

В одном из вариантов осуществления составы или лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, могут содержать два или более наполнителей.

В одном из вариантов осуществления дезинтегрант представляет собой кроскармеллозу. В конкретном варианте осуществления дезинтегрант представляет собой кроскармеллозу натрия (например, Ac-di-sol®). В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит кроскармеллозу в количестве приблизительно 0,1-10%, приблизительно 0,5-8%, приблизительно 1-5% или приблизительно 2-8 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит кроскармеллозу в количестве приблизительно 0,1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В особом варианте осуществления состав сердцевины содержит кроскармеллозу в количестве приблизительно 3 мас.% относительно общей композиции сердцевины.

В одном из вариантов осуществления лубрикант представляет собой стеарат магния. В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит стеарат магния в количестве приблизительно 0,1-5%, приблизительно 0,25-5%, приблизительно 0,3-2%, приблизительно 0,5-1% или приблизительно 0,5-2 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В одном из вариантов осуществления состав сердцевины содержит стеарат магния в количестве приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4 или 5 мас.% относительно общей композиции сердцевины. В особом варианте осуществления состав сердцевины содержит стеарат магния в количестве приблизительно мас.% относительно общей композиции сердцевины.

В одном из вариантов осуществления в этом документе предоставляется состав сердцевины, содержащий соединение А в количестве приблизительно 10 мас.% относительно общей композиции сердцевины; лактозу в количестве приблизительно 60 мас.% относительно общей композиции сердцевины; микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 26,25 мас.% относительно общей композиции сердцевины; кроскармеллозу в количестве приблизительно 3 мас.% относительно общей композиции сердцевины и стеарат магния в количестве приблизительно 0,75 мас.% относительно общей композиции сердцевины.

В таблетированных составах часто наблюдают изменение цвета (например, обесцвечивание), что не связывают с какой-либо конкретной теорией. Это явление, известное как эффект выцветания, возникает в том случае, когда вещество с более низкой молекулярной массой, используемое в составе, диффундирует к поверхности в условиях более высокой температуры и влажности. Например, эксципиенты, такие как среднецепочечные триглицериды, которые обычно используются в качестве пластификаторов в пленочных покрытиях, могут мигрировать или диффундировать к поверхности таблетки, вызывая тем самым изменение цвета. Однако такое явление не всегда наблюдается, когда в составах используются вещества с более низкой молекулярной массой, т.е. присутствие веществ с более низкой молекулярной массой может вызывать или может не вызывать эффект выцветания. Обнаружено, что взаимодействие конкретного вещества более низкой молекулярной массы с другими ингредиентами состава, а также фактическое ко-

личество вещества более низкой молекулярной массы и других ингредиентов являются решающими в определении, будет ли проявлять конкретный состав нестабильность с точки зрения изменения цвета или внешнего вида.

В соответствии с вышеизложенным в некоторых вариантах осуществления составы или лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, не содержат эксципиент более низкой молекулярной массы, который может диффундировать к поверхности композиции. В других вариантах осуществления пероральные составы или лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, содержат эксципиент более низкой молекулярной массы, но в количестве, которое не инициирует эффект выцветания. В других вариантах осуществления пероральные составы или лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, содержат эксципиент более низкой молекулярной массы в условиях наличия других эксципиентов в некотором соотношении, при котором эффект выцветания не наблюдается для получающихся в результате составов или лекарственных форм. В связи с этим составы и лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, показывают улучшенную стабильность, в особенности касательно изменения цвета или внешнего вида.

В одном из вариантов осуществления в этом документе предоставляются составы для нанесения оболочки на таблетку. В одном из вариантов осуществления такие составы не содержат среднецепочечные триглицериды. В таком варианте осуществления составы могут содержать другие различные эксципиенты, такие как агенты для нанесения оболочки, связывающие вещества, лубриканты, стабилизирующие вещества, пластификаторы, адгезивы (клейкие вещества), глйданты и/или разбавители, но не ограничиваются этим. В некоторых вариантах осуществления составы для нанесения оболочки, предоставляемые в этом документе, необязательно содержат окрашивающие вещества. Эти эксципиенты хорошо известны в данной области.

В одном из вариантов осуществления в этом документе предоставляются составы для нанесения оболочки, которые не содержат среднецепочечные триглицериды.

В одном из вариантов осуществления, где составы для нанесения оболочки не содержат среднецепочечные триглицериды, эксципиент представляет собой полидекстрозу. В особом варианте осуществления полидекстроза представляет собой полидекстрозу FCC. В одном из вариантов осуществления полидекстроза присутствует в количестве приблизительно 10-60%, приблизительно 15-50%, приблизительно 20-40% или приблизительно 25-30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления полидекстроза присутствует в количестве приблизительно 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В конкретном варианте осуществления полидекстроза присутствует в количестве приблизительно 26 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В одном аспекте этого варианта осуществления эксципиент представляет собой гипромеллозу. В конкретном варианте осуществления эксципиент представляет собой гипромеллозу 15 cP. В одном из вариантов осуществления гипромеллоза присутствует в количестве приблизительно 10-60%, приблизительно 15-50%, приблизительно 25-40% или приблизительно 30-35 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления гипромеллоза присутствует в количестве приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 35 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления гипромеллоза присутствует в количестве приблизительно 31 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В еще одном аспекте этого варианта осуществления эксципиент представляет собой тальк. В одном из вариантов осуществления тальк присутствует в количестве приблизительно 0,1-25%, приблизительно 1-20%, приблизительно 3-15% или приблизительно 5-10 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления тальк присутствует в количестве приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления тальк присутствует в количестве приблизительно 7 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В другом аспекте этого варианта осуществления эксципиент представляет собой мальтодекстрин. В одном из вариантов осуществления мальтодекстрин присутствует в количестве приблизительно 0,1-25%, приблизительно 1-20%, приблизительно 3-15% или приблизительно 5-10 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления мальтодекстрин присутствует в количестве приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления мальтодекстрин присутствует в количестве приблизительно 5 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В другом аспекте этого варианта осуществления эксципиенты представляют собой одно или более окрашивающих веществ, которые могут быть полезны в распознавании лекарственных форм, содержащих различные количества активного ингредиента. Примеры окрашивающих веществ включают оксиды железа (например, красные, желтые и черные) и диоксид титана, но не ограничиваются этим. Приемлемые окрашивающие вещества могут быть смешаны для того, чтобы получить желаемый цвет состава для нанесения оболочки. В некоторых вариантах осуществления в составах для нанесения оболочки могут быть использованы два или более окрашивающих веществ. В одном из вариантов осуществления окра-

В другом аспекте этого варианта осуществления эксципиент представляет собой полиэтиленгликоль. В одном конкретном варианте осуществления эксципиент представляет собой полиэтиленгликоль 3350. В одном из вариантов осуществления полиэтиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 0,1-20%, приблизительно 0,3-10%, приблизительно 0,5-15% или приблизительно 1-5 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления полиэтиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления полиэтиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 5 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В другом аспекте этого варианта осуществления эксципиент представляет собой триацетин. В одном из вариантов осуществления триацетин присутствует в количестве приблизительно 0,1-20%, приблизительно 0,5-25%, приблизительно 1-10% или приблизительно 1-5 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления триацетин присутствует в количестве приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления триацетин присутствует в количестве приблизительно 4 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В еще одном аспекте этого варианта осуществления эксципиенты представляют собой одно или более окрашивающих веществ. В одном из вариантов осуществления окрашивающие вещества присутствуют в количестве приблизительно 10-60%, приблизительно 15-50%, приблизительно 20-40% или приблизительно 25-30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления окрашивающие вещества присутствуют в количестве приблизительно 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления окрашивающие вещества присутствуют в количестве приблизительно 27 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В конкретном варианте осуществления в этом документе предоставляется состав для нанесения оболочки, содержащий: лактозу в количестве приблизительно 33 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; гипромеллозу в количестве приблизительно 31 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; полиэтиленгликоль в количестве приблизительно 5 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; триацетин в количестве приблизительно 4 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки и смесь окрашивающих веществ в количестве приблизительно 27 мас.% относительно общей массы состава для нанесения оболочки.

В других вариантах осуществления в этом документе предоставляются составы для нанесения оболочки, которые содержат среднецепочечные триглицериды и другие эксципиенты, даже не вызывающие эффект выцветания, например изменения цвета или внешнего вида при хранении.

В одном из вариантов осуществления, где составы для нанесения оболочки содержат среднецепочечные триглицериды, среднецепочечные триглицериды присутствуют в количестве приблизительно 0,1-15%, приблизительно 0,5-10%, приблизительно 1-5% или приблизительно 1-3 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления среднецепочечные триглицериды присутствуют в количестве приблизительно 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления среднецепочечные триглицериды присутствуют в количестве приблизительно 2 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В одном аспекте этого варианта осуществления другой эксципиент представляет собой полидекстрозу. В одном из вариантов осуществления полидекстроза присутствует в количестве приблизительно 10-60%, приблизительно 15-50%, приблизительно 20-40% или приблизительно 25-30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления полидекстроза присутствует в количестве приблизительно 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В конкретном варианте осуществления полидекстроза присутствует в количестве приблизительно 26 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В еще одном аспекте этого варианта осуществления другой эксципиент представляет собой гипромеллозу. В одном конкретном варианте осуществления гипромеллоза представляет собой гипромеллозу 15 сР. В одном из вариантов осуществления гипромеллоза присутствует в количестве приблизительно 10-60%, приблизительно 15-50%, приблизительно 25-40% или приблизительно 30-35 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления гипромеллоза присутствует в количестве приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 35 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления гипромеллоза присутствует в количестве приблизительно 31 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В еще одном аспекте этого варианта осуществления другой эксципиент представляет собой тальк. В одном из вариантов осуществления тальк присутствует в количестве приблизительно 1-20%, приблизительно 3-15%, приблизительно 5-10% или приблизительно 5-10 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления тальк присутствует в количестве приблизительно 1, 5, 10, 15 или 20 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления тальк присутствует в количестве приблизительно 7 мас.% относительно общего состава для

лее окрашивающих веществ. В одном из вариантов осуществления окрашивающие вещества присутствуют в количестве приблизительно 10-60%, приблизительно 15-50%, приблизительно 20-40% или приблизительно 25-30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления окрашивающие вещества присутствуют в количестве приблизительно 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В особом варианте осуществления окрашивающие вещества присутствуют в количестве приблизительно 27 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В особом варианте осуществления в этом документе предоставляется состав для нанесения оболочки, содержащий полидекстрозу в количестве приблизительно 13 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; гипромеллозу в количестве приблизительно 44 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; тальк в количестве приблизительно 7 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; мальтодекстрин в количестве приблизительно 5 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; среднецепочечные триглицериды в количестве приблизительно 4 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки и смесь окрашивающих веществ в количестве приблизительно 27 мас.% относительно общей массы состава для нанесения оболочки.

Может быть использована любая комбинация составов сердцевины и составов для нанесения оболочки, предоставляемых в этом документе.

В одном из вариантов осуществления в этом документе предоставляется состав, содержащий соединение А или его фармацевтически приемлемую соль; наполнитель; дезинтегрант и лубрикант, где соединение А присутствует в количестве приблизительно 5-25 мас.% относительно всей композиции. В одном аспекте этого варианта осуществления наполнитель представляет собой лактозу и присутствует в количестве приблизительно 20-85 мас.% относительно всей композиции. В другом аспекте этого варианта осуществления композиция дополнительно содержит целлюлозу в качестве наполнителя и присутствует в количестве приблизительно 10-50 мас.% относительно всей композиции. В другом аспекте этого варианта осуществления дезинтегрант представляет собой кроскармеллозу и присутствует в количестве приблизительно 2-8 мас.% относительно всей композиции. В другом аспекте этого варианта осуществления лубрикант представляет собой стеарат магния и присутствует в количестве приблизительно 0,25-5% относительно всей композиции.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическую композицию покрывают составом для нанесения оболочки, где состав для нанесения оболочки содержит один или более эксципиентов, где эксципиент представляет собой поливиниловый спирт и присутствует в количестве приблизительно 35-45 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления эксципиент представляет собой полиэтиленгликоль и присутствует в количестве приблизительно 20-25 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В еще одном варианте осуществления эксципиент представляет собой тальк и присутствует в количестве приблизительно 10-15 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки. В другом варианте осуществления эксципиенты представляют собой одно или более окрашивающих веществ, которые присутствуют в количестве приблизительно 25-30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В конкретном варианте осуществления в этом документе предоставляется состав, содержащий: (1) соединение А или его фармацевтически приемлемую соль; в количестве приблизительно 5-25 мас.% относительно всей композиции; (2) лактозу в количестве приблизительно 20-85 мас.% относительно всей композиции; (3) целлюлозу в количестве приблизительно 10-50 мас.% относительно всей композиции; (4) кроскармеллозу в количестве приблизительно 2-8 мас.% относительно всей композиции и (5) стеарат магния в количестве приблизительно 0,25-5% относительно всей композиции.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическую композицию покрывают составом для нанесения оболочки, где состав для нанесения оболочки содержит: (1) поливиниловый спирт в количестве приблизительно 35-45 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; и/или (2) полиэтиленгликоль в количестве приблизительно 20-25 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; и/или (3) тальк в количестве приблизительно 10-15 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; и/или (4) одно или более окрашивающих веществ в количестве приблизительно 25-30 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

В конкретном варианте осуществления в этом документе предоставляется состав соединения А, где состав сердцевины содержит следующее:

соединение А в количестве приблизительно 10 мас.% относительно общей композиции сердцевины; лактозу в количестве приблизительно 60 мас.% относительно общей композиции сердцевины; микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 26,25 мас.% относительно общей композиции сердцевины; кроскармеллозу в количестве приблизительно 3 мас.% относительно общей композиции сердцевины и стеарат магния в количестве приблизительно 0,75 мас.% относительно общей композиции сердцевины; и

состав для нанесения оболочки содержит следующее:

поливиниловый спирт в количестве приблизительно 40 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки; полиэтиленгликоль в количестве приблизительно 20 мас.% относительно общего со-

става для нанесения оболочки; тальк в количестве приблизительно 15 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки и смесь окрашивающих веществ в количестве приблизительно 25 мас.% относительно общего состава для нанесения оболочки.

Фармацевтические композиции и составы, предоставляемые в этом документе, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм. Хотя предпочтительная пероральная стандартная лекарственная форма имеет форму таблетки, также могут быть применены и другие формы лекарственных форм. Например, можно использовать состав сердцевинки применительно к другим формам лекарственных форм, таким как капсула или капсуловидная таблетка. В некоторых вариантах осуществления состав находится в форме таблетки.

В некоторых вариантах осуществления поскольку обычно получают соединение А или его фармацевтически приемлемое пролекарство, соль, сольват или клатрат, со степенью чистоты менее 100%, составы и лекарственные формы, предоставляемые в этом документе, могут быть определены как композиции, составы или лекарственные формы, которые содержат соединение А или его фармацевтически приемлемое пролекарство, соль, сольват или клатрат, в количестве, которое обеспечивает действенность, соответствующую заданному количеству соединения А со 100%-ной степенью чистоты.

В некоторых вариантах осуществления в этом документе предоставляются безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, включающие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать деградации некоторых соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко принято в фармацевтической области как средство моделирования срока хранения, т.е. длительного хранения, для того, чтобы определить характеристики, такие как срок годности или стабильность составов с течением времени. См., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, 1995, pp. 379-80. По сути, вода и тепло ускоряют разложение. Таким образом, влияние воды на состав может иметь большое значение, поскольку во время изготовления составов, обращения с ними, их упаковки, хранения, транспортировки и применения обычно имеют место влага и/или влажность.

Безводная фармацевтическая композиция должна быть приготовлена и сохранена таким образом, чтобы можно было сохранить безводную природу. В соответствии с этим, в некоторых вариантах осуществления безводные композиции упаковывают с использованием материалов, известных в предотвращении воздействия воды с тем, чтобы они могли быть включены в подходящие наборы лекарств, зарегистрированных в формуляре лекарств. Примеры подходящих упаковок включают герметично-запечатанную фольгу, пластик или тому подобное, контейнеры с однократной дозой, блистерные упаковки и контурные безыглаемые упаковки, но не ограничиваются этим.

В этой связи в этом документе также предоставляется способ изготовления твердого фармацевтического состава, включающего активный ингредиент, путем смешения активного ингредиента и эксципиента в безводных условиях или в условиях низкой влаги/влажности, где ингредиенты являются, по существу, свободными от воды. Способ может дополнительно включать упаковывание безводного или негигроскопичного твердого состава в условиях низкой влажности. При использовании таких условий риск контакта с водой снижается, и деградация активного ингредиента может быть предотвращена или существенно снижена.

Вторые активные вещества.

В некоторых вариантах осуществления в этом документе предоставляются композиции и лекарственные формы соединения А или его фармацевтически приемлемого пролекарства, соли, сольвата или клатрата, которые могут дополнительно содержать один или более вторичных активных ингредиентов. Некоторые комбинации могут работать синергично в лечении конкретных типов заболеваний или расстройств и состояний и симптомов, сопутствующих таким заболеваниям или расстройствам. Соединение А или его фармацевтически приемлемое пролекарство, соль, сольват или клатрат, также может работать, купируя нежелательные эффекты, связанные с действием некоторых вторых активных веществ, и наоборот.

Конкретные вторые активные соединения, которые могут содержаться в составах и лекарственных формах, предоставляемых в этом документе, варьируются в зависимости от конкретного показания, которое подлежит лечению, предупреждению или управлению.

Например, для лечения, предупреждения или управления течением ракового заболевания вторые активные вещества включают семаксаниб; циклоспорин; этанерцепт; доксициклин; бортезомиб; акивицин; акларубицин; акадозола гидрохлорид; акронин; адозелесин; альдеслейкин; альтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепу; азотомидин; батимастат; бензодепу; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелесин; блеомицина сульфат; бреквинара натриевую соль; бропиримин; бисульфат; катиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелесин; цедефингол; цеlexоксид; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормоплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; диазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромаг; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид;

эрбулозол; эзорибуцина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин-фосфат натрия; этанидазол; этопозид; эторозида фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксурин; флударабина фосфат; флуороурацил; флуорцитабин; фосквидон; фостриецина натриевую соль; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофосин; ипроплатин; иринотекан; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексола натриевую соль; ломустин; лосоксатрона гидрохлорид; масопротекс; майтансин; мехлорэтамид гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексата натриевую соль; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофенольную кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимера натриевую соль; порфирамицин; преднимустин; прокабазины гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофуридин; рибоприн; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтазен; спарфосата натриевую соль; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спироустин; спиролатин; стрептониридин; стрептозоцин; сулофенир; талисомицин; текогала натрия натриевую соль; таксотер; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофуридин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолона ацетат; трицирибина фосфат; триметрексамид; триметрексола глюкуроноид; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урацилмустард; уредепу; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейросина сульфат; винорельбина тартрат; винрозицина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностаин; и зорибуцина гидрохлорид, но не ограничиваются этим.

Другие вторые вещества включают в себя 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D₃; 5-этилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенон; адозелесин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтратамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдеаминазу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные β-лактама; β-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелесин; брелфат; бропиримин; будотитан; бутионина сульфоксимин; кальципотриол; калфостин С; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамидамино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор на основе хряща; карзелесин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цитрореликс; хлорины; хлорхиноксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллismiцин А; коллismiцин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабина оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексвераламил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азациитидин; 9-дигидротаксол; диоксамицин; дифенил-спиромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорибуцин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфосин; эдреклолаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстин; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; флуородаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафурин; галлия нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы гелатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметилен-бисацетамид; гиперин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофосин; иломастат; иматиниб (Gleevec®); имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста 1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; иододоксорибуцин; 4-ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомо-галикондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N-триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстин; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкоцитарный α-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный белок; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; локсорибин; луртотекан; лютетия тексафурин; лизофиллин; литические пептиды; майтансин; манностаин А; маримастат; мазопротекс; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; митогуа-

зон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксиновый фактор роста фибробласта-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; Эрбитукс (Erbitux), хорионический гонадотропин человека; монофосфорил-липид А + микобактериальную клеточную стенку sk; мопидамол; мустиновое противораковое средство; микапероксид В; экстракт стенки микобактериальной клетки; мирапапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; антиоксидант на основе нитроксида; нитруллин; облимерсен (Genasense®); 06-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; орацин; оральный индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллипин; пегаспаргазу; пелдезин; пентозан-полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимера натриевую соль; порфирамицин; преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С; микроалгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пурин-нуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин;

пиридокселированный конъюгат гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилированный ретеллипин; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; саинтопин; Sar CNU; саркофитол А; сарграмо-стим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор физиологического старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; сизофиран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; белок, связывающий соматомедин; сонермин; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист суперактивного вазоактивного интестинального пептида; сурадишту; сурамин; свайнсонин; таллимустин; метиодид тамоксифена; тауромустин; тазаротен; текогалаана натриевую соль; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талиб-ластин; тиокоралин; тромбопоэтин; тромбопоэтиновый миметик; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тироид-стимулирующий гормон; этил-этиопурпурин олова; тирапазамин; бихлорид титаноцена; топсентин; торемифен; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор, ингибирующий рост тканей урогенитального синуса; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и стимуламер зиностатиона, но не ограничиваются этим.

Дополнительные другие вторые активные вещества включают 2-метоксиэстрадиол, теломестатин, индукторы апоптоза в клетках множественной миеломы (такие как, например, TRAIL), статины, семасаниб, циклоспорин, этанерцепт, доксициклин, бортезомиб, облимерсен (Genasense®), ремикад, доцетаксел, цеелекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®), стероиды, гемцитабин, цисплатин, темозоломид, этопозид, циклофосфамид, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гиадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, иринотекан, кселоду, CPT-11, интерферон-α, пегилированный интерферон альфа (например, PEG INTRON-A), капецитабин, цисплатин, тиотепу, флударабин, карбоплатин, липосомальный даунорубицин, цитарабин, доксетаксол, пачиклитаксел, винбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, винорелбин, золедроновую кислоту, пальмитронат, биаксин, бусульфат, преднизон, бисфосфонат, триоксид мышьяка, винкристин, доксорубицин (Doxil®), паклитаксел, ганцикловир, адриамицин, эстрамустин-натрия фосфат (Emcyt®), сулиндак и этопозид, но не ограничиваются этим.

В другом варианте осуществления, примеры конкретных вторых веществ согласно показаниям, которые подлежат лечению, предупреждению или управлению, могут быть обнаружены в следующих ссылках, все из которых включены в этот документ в полном своем объеме: патент США № 6281230 и 5635517; публикации США № 20040220144, 20040190609, 20040087546, 20050203142, 20040091455, 20050100529, 20050143344, 20050214328, 20050239842, 20060122228, 20060154880 и 20060188475.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы в лечении, предупреждении и/или управлении течением болевых ощущений, включают обычно применяемые терапевтические средства, используемые для лечения или предупреждения боли, такие как антидепрессанты, противосудорожные средства, гипотензивные средства, анксиолитические средства, блокаторы кальциевых каналов, мышечные релаксанты, ненаркотические анальгетические средства, опиоидные анальгетические средства, противовоспалительные средства, ингибиторы ЦОГ-2, иммуномодулирующие средства, агонисты или антагонисты α-адренергического рецептора, иммунодепрессивные средства, кортикостероиды, гиперба-

рический кислород, кетамин, другие анестетики, антагонисты NMDA и другие лекарственные препараты, приведенные, например, в Physician's Desk Reference, 2003, но не ограничиваются этим.

Конкретные примеры включают ацетилсалициловую кислоту (Aspirin®), целекоксиб (Celebrex®), Enbrel®, кетамин, габапентин (Neurontin®), фенитоин (Dilantin®), карбамазепин (Tegretol®), окскарбазепин (Trileptal®), вальпроевую кислоту (Depakene®), морфина сульфат, гидроморфон, преднизон, гризеофульвин, пентоний, алендронат, дифенгидрамид, гуанетидин, кеторолак (Acular®); тирокальцитонин, диметилсульфоксид (ДМСО), клонидин (Catapress®), бретилий, кетансерин, резерпин, дроперидол, атропин, фентоламин, бупивакаин, лидокаин, ацетаминофен, нортриптилин (Pamelor®); амитриптилин (Elavil®), имипрамин (Tofranil®), доксепин (Sinequan®), кломипрамин (Anafranil®), флуоксетин (Prozac®), сертралин (Zoloft®), напроксен, нефазодон (Serzone®), венлафаксин (Effexor®), тразодон (Desyrel®), бупропион (Wellbutrin®), мексилетин, нифедипин, пропранолол, трамадол, ламотригин, виокс, зиконотид, кетамин, декстрометорфан, бензодиазепины, баклофен, тизанидин и феноксibenзамин, но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением макулярной дегенерации и связанных с этим заболеванием синдромов, включают стероид, световой сенсibilизатор, интегрин, антиоксидант, интерферон, производное ксантина, гормон роста, нейротрофический фактор, регулятор неоваскуляризации, анти-VEGF-антитело, простагландин, антибиотик, фитоэстроген, противовоспалительное соединение или ингибирующее ангиогенез соединение или их комбинацию, но не ограничиваются этим.

Конкретные примеры включают, не ограничиваясь этим, вертепорфин, пурлитин, ангиостатический стероид, rhuFab, интерферон-2 α , пентоксифиллин, этиопурпурин олова, мотексафин, люцентис, лутетий, 9-фтор-11,21-дигидрокси-16,17-1-метилэтилидинбис(окси)прегна-1,4-диен-3,20-дион, латанопрост (см. патент США № 6225348), тетрациклин и его производные, рифамицин и его производные, макролиды, метронидазол (патенты США №№ 6218369 и 6015803), генистеин, генистин, 6'-O-Mal генистин, 6'-O-Ac генистин, даидзеин, дайджин, 6'-O-Mal дайджин, 6'-O-Ac дайджин, глицитеин, глицитин, 6'-O-Mal глицитин, биоханин А, формонетин (патент США № 6001368), триамцинолона ацетомид, дексаметазон (патент США № 5770589), талидомид, глутатион (патент США № 5632984); основной фактор роста фибробластов (bFGF), трансформирующий фактор роста b (TGF-b), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор активатора плазминогена 2-го типа (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), миравант и имплантат RETISERT (Bausch&Lomb). Все источники, цитированные в данном документе, в полном своем объеме включены путем ссылки.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением кожных болезней, включают кератолитики, ретиноиды, α -гидроксикислоты, антибиотики, коллаген, ботулинический токсин, интерферон, стероиды и иммуномодуляторы, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают 5-фторурацил, мазопрокол, трихлоруксусную кислоту, салициловую кислоту, молочную кислоту, лактат аммония, мочевины, третиноин, изотретиноин, антибиотики, коллаген, ботулинический токсин, интерферон, кортикостероиды, трансретиноевую кислоту и коллагены, такие как плацентарный коллаген человека, плацентарный коллаген животных, Дермалоген, Аллодерм, Фасция, Циметру, Аутологен, Зидерм, Зипласт, Резопласт и Изолаген, но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных средств, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением легочной гипертензии и связанных с этим заболеванием нарушений, включают антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, блокаторы кальциевых каналов, вазодилататоры, аналоги простагличина, антагонисты эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы (например, ингибиторы PDE V), ингибиторы эндопептидазы, средства, снижающие содержание липидов, ингибиторы тромбосана и другие терапевтические средства, о которых известно, что они снижают легочное артериальное давление, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают варфарин (Coumadin®), диуретик, сердечный гликозид, дигоксин-кислород, дилтиазем, нифедипин, вазодилататор, такой как простагличин (например, простагличин 12 (PGI₂), эпопростенол (EPO, Floran®), трептостинил (Remodulin®), оксид азота (NO), бозентан (Tracleer®), амлодипин, эпопростенол (Floran®), трептостинил (Remodulin®), простагличин, тадалафил (Cialis®), симвастатин (Zocor®), омапатрилат (Vanlev®), ирбесартан (Avarpro®), правастатин (Pravachol®), дигоксин, L-аргинин, илопрост, бетапрост и силденафил (Viagra®), но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением заболеваний, вызванных вдыханием асбестовой пыли, включают антрациклин, платину, алкилирующий агент, облимерсен (Genasense®), цисплатин, циклофосфамид, темодар, карбоплатин, прокарбазин, глиадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, таксотер, иринотекан, капецитабин, цисплатин, тиотепу, флударабин, карбоплатин, липосомальный даунорубин, цитарабин, доксетаксол, палилитаксел, винбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, винорелбин, золедроновую кислоту, палмитронат, биаксин, бусульфат, преднизон, бисфосфонат, триоксид мышьяка, винкристин, доксорубин

(Doxil®), паклитаксел, ганцикловир, адриамицин, блеомицин, гуалуронидазу, митоцин С, мепакрин, тиоптеп, тетрациклин и гемцитабин, но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением паразитарных заболеваний, включают хлорохин, хинин, хинидин, пириметамин, сульфадiazин, доксициклин, клиндамицин, мефлохин, галофантрин, примахин, гидроксихлорохин, прогуанил, атоваквон, азитромицин, сурамин, пентамидин, меларсопрол, нифуртимокс, бензнидазол, амфотерецин В, соединения пятиявалентной сурьмы (например, стибоглокуроната натрия), интерферон-гамма, интраконазол, комбинацию убитых промастигот и BCG, лейковорин, кортикостероиды, сульфонамид, спирамицин, IgG (серология), триметоприм и сульфаметоксазол, но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением иммунодефицитных состояний, включают антибиотики (в терапевтических или профилактических целях), такие как, без ограничений, ампициллин, тетрациклин, пенициллин, цефалоспорины, стрептомицин, канамицин и эритромицин; противовирусные препараты, такие как, без ограничений, амантадин, римантадин, ацикловир и рибавирин; иммуноглобулин; плазму; усиливающие иммунологический потенциал лекарственных средства, такие как, без ограничений, левамизол и изопринозин; биологические препараты, такие как, без ограничений, гаммаглобулин, трансферфактор, интерлейкины и интерфероны; гормоны, такие как, без ограничений, гормон тимуса; и другие иммунологические препараты, такие как, без ограничений, стимуляторы В-клеток (например, BAFF/BlyS), цитокины (например, IL-2, IL-4 и IL-5), факторы роста (например, TGF- α); антитела (например, анти-CD40-антитела и IgM), олигонуклеотиды, содержащие неметилированные CpG-мотивы, и вакцины (например, вирусные вакцины и вакцины на основе опухолевых пептидов), но не ограничиваясь этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением расстройств ЦНС, включают опиоиды; агонист или антагонист дофамина, такой как, без ограничений, леводопа, L-DOPA, кокаин, α -метилтирозин, резерпин, тетрабеназин, бензотропин, паргиллин, фенотолпама мезилат, каберголин, прамипексола дигидрохлорид, ропинорол, амантина гидрохлорид, селегилина гидрохлорид, карбидопа, перголида мезилат, Синемет CR и Симметрел; ингибитор MAO, такой как, без ограничений, ипрониазид, клоргиллин, фенелзин и изокарбоксазид; ингибитор COMT, такой как, без ограничений, толкапон и энтакапон; ингибитор холинэстеразы, такой как, без ограничений, физостигмина саликат, физостигмина сульфат, физостигмина бромид, меостигмина бромид, неостигмина метилсульфат, амбенонима хлорид, эдрофоний хлорид, такрин, палидоксима хлорид, обидоксима хлорид, тримедоксима бромид, диацетилмоноксим, эндрофоний, приростигмин и демекарий; противовоспалительный препарат, такой как, без ограничений, напроксена натриевая соль, диклофенака натриевая соль, диклофенака калиевая соль, целекоксиб, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, этодолак, мелоксикам, ибупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, соли золота, иммуноглобулин Rho-D, микофенилат мофетил, циклоспорин, азатиоприн, такролимус, базиликсимаб, даклизумаб, салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат, дифлунизал, салсалам, олсалазин, сульфасалазин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, мефенамовая кислота, меклофенамата натриевая соль, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбипрофен, оксапрозин, пироксикам, мелоксикам, ампиросикам, дроксикам, пивоксикам, теноксикам, фенилбутазон, оксифенбутазон, антипирин, аминопирин, апазон, зилейтон, ауротиоглюкозу, тиомалат золота и натрия, аурантазон, метотрексат, колхицин, аллопуринол, пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон или бетаметазон, и другие глюкокортикоиды; и противорвотные средства, такие как, без ограничений, метоклопромид, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамид, ондансетрон, гранисетрон, гидроксизин, ацетиллейцин моноэтаноламин, ализаприд, азасетрон, бензхинамид, биетанутин, бромоприд, буклизин, клебоприд, циклизин, дименгидринат, дифенидол, доласетрон, меклизин, металлал, метопимазин, набилон, оксиперндил, пипамазин, скополамин, сульпирид, тетрагидроканнабинол, тизитилперазин, тиопроперазин, трописетрон и их смеси, но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением повреждений ЦНС и связанных с этими заболеваниями синдромов, включают иммуномодулирующие средства, иммунодепрессивные средства, гипотензивные препараты, противосудорожные препараты, фибринолитические средства, антитромбоцитарные средства, антипсихотики, антидепрессанты, бензодиазепины, буспирон, амантадин и другие известные и традиционные средства, которые применяют у пациентов с травмой/повреждением ЦНС и связанными с этим синдромами, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают: стероиды (например, глюкокортикоиды, такие как, без ограничений, метилпреднизолон, дексаметазон и бетаметазон); противовоспалительный препарат, включая, не ограничиваясь этим, напроксена натриевую соль, диклофенака натриевую соль, диклофенака калиевую соль, целекоксиб, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, этодолак, мелоксикам, ибупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, соли золота, иммуноглобулин Rho-D, микофенилат мофетил, циклоспорин, азатиоприн, такролимус, базиликсимаб, даклизумаб, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, метилсалицилат, дифлуни-

зал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, мефенамовую кислоту, меклофената натриевую соль, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбипрофен, оксапрозин, пироксикам, мелоксикам, ампиросикам, дроксикам, пивоксикам, теноксикам, фенилбутазон, оксифенбутазон, антипирин, аминопирин, апазон, зилейтон, ауротиоглюкозу, тиомалат золота и натрия, ауранофин, метотрексат, колхицин, аллопуринол, пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон; аналог cAMP, включая, но не ограничиваясь этим, db-cAMP; средство, включающее метилфенидат, которое содержит 1-трео-метилфенидат, d-трео-метилфенидат, dl-трео-метилфенидат, 1-эритро-метилфенидат, d-эритро-метилфенидат, dl-эритро-метилфенидат и их смеси; и диуретическое средство, такое как, без ограничений, маннит, фуросемид, глицерин и мочевины, но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением нарушений сна и связанных с этим синдромов, включают трициклический антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, антиэпилептическое средство (габапентин, прегабалин, карбамазепин, окскарбазепин, левитирацетам, топирамат), антиаритмическое средство, блокатор натриевых каналов, селективный ингибитор медиаторов воспаления, опиоидное средство, второе иммуномодулирующее соединение, комбинированный препарат и другие известные и традиционные препараты, которые применяют для лечения нарушений сна, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают нейронтин, оксиконтин, морфин, топирамат, амитриптилин, нортриптилин, карбамазепин, леводопа, L-DOPA, кокаин, α -метилтирозин, резерпин, тетрабеназин, бензотропин, паргелин, фенотропид, мезилат, каберголин, прамипексолом дигидрохлорид, ропинорол, амантадин гидрохлорид, селегилина гидрохлорид, карбидопа, перголида мезилат, синемет CR, симметрел, ипрониазид, клоргелин, фенелзин, изокарбоксазид, толкапон, энтакпон, физостигмина саликат, физостигмина сульфат, физостигмина бромид, неостигмина бромид, неостигмина метилсульфат, амбенонима хлорид, эдрофония хлорид, такрин, пралидоксима хлорид, обидоксима хлорид, тримедоксима бромид, диацетилмоноксим, эндроний, пиридостигмин, демекарий, напроксена натриевую соль, диклофенак натриевую соль, диклофенак калиевую соль, цефекоксид, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, этодолак, мелоксикам, ибупрофен, кетопрофен, набуметон, рефексид, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, соли золота, иммуноглобулин Rho-D, микофенилат мофетил, циклоспорин, азатиоприн, такролимус, базиликсимаб, даклизумаб, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, метилсалицилат, дифлунизал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, мефенамовую кислоту, меклофената натриевую соль, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбипрофен, оксапрозин, пироксикам, мелоксикам, ампиросикам, дроксикам, пивоксикам, теноксикам, фенилбутазон, оксифенбутазон, антипирин, аминопирин, апазон, зилейтон, ауротиоглюкозу, тиомалат золота и натрия, ауранофин, метотрексат, колхицин, аллопуринол, пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон, бетаметазон и другие глюкокортикоиды, метоклопромид, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамид, ондансетрон, гранисетрон, гидроксизин, ацетиллейцин моноэтаноламин, ализаприд, азасетрон, бензхинамид, биетанаутин, бромоприд, буклизин, клепоприд, циклизин, дименгидринат, дифенидол, доласетрон, меклизин, металлатал, метопимазин, набилон, оксиперидил, пипамазин, скополамин, сульпирид, тетрагидроканнабинол, тиетилперазин, тиопроперазин, трописетрон и их смеси, но не ограничиваются этим.

Примеры вторых активных веществ, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или управления течением гемоглобинопатии и связанных с этим заболеванием нарушений, включают интерлейкины, такие как IL-2 (включая рекомбинантный IL-2 (rIL2) и канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон α -2a, интерферон α -2b, интерферон α -n1, интерферон α -n3, интерферон β -1a и интерферон γ -1b; и G-CSF; гидроксимочевину; бутираты или производные бутиратов; оксид азота; гидроксимочевину; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; см. патент США № 5800819); антагонисты каналов Gardos, такие как клотримазол или производные триарилметана; дефероксамин; протеин C; и системы переливания крови или кровезаменителя, такие как Hemospan™ или Hemospan™ PS (Sangart), но не ограничиваются этим.

Способ изготовления лекарственных форм.

Лекарственные формы, предоставляемые в данном документе, могут быть изготовлены любыми способами, обычно применяемыми в фармацевтике, но все способы включают стадию объединения активного ингредиента с эксципиентом, который состоит из одного или более необходимых ингредиентов. В общем, композиции изготавливают смешением до однородной массы (например, прямым смешиванием) активного ингредиента с жидкими эксципиентами или мелкоизмельченными твердыми эксципиентами, или и с теми, и с другими эксципиентами одновременно и затем, при необходимости, приданием продукту желаемой формы (например, компактированием, таким как вальцевание). Если желательно, то таблетки можно покрыть оболочками с использованием стандартных способов, в которых применяются водные или неводные жидкости.

Лекарственная форма, раскрываемая в данном документе, может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены с использованием подходящего аппарата прессованием активного ин-

гредидента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси с эксципиентом, указанным выше, и/или с поверхностно-активным или диспергирующим веществом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем, на подходящем аппарате. Инкапсулирование лекарственных форм, представленных в данном документе, можно провести с использованием капсул из метилцеллюлозы, альгината кальция или желатина.

В некоторых вариантах осуществления активные ингредиенты и эксципиенты подвергают прямому смешиванию и вводят, например, в капсулы или подвергают прямому прессованию с получением таблеток. В некоторых случаях лекарственная форма, полученная прямым смешиванием, может быть более преимущественной по сравнению с лекарственной формой, полученной компактированием (например, вальцеванием), поскольку прямое смешивание может снизить или даже полностью устранить вредные для здоровья эффекты, причиной которых могут быть взвешенные в воздухе частицы ингредиентов, образующиеся в производстве с использованием процесса компактирования.

В некоторых случаях составы, полученные прямым смешиванием, могут иметь преимущества, поскольку для них требуется только одна стадия смешивания активного ингредиента и эксципиентов перед их переработкой, в ходе которой получают конечную лекарственную форму, например таблетку или капсулу. Это может снизить до минимума образование взвешенных в воздухе частиц или пыли, тогда как для процессов вальцевания характерно образование пыли. В процессе вальцевания, подвергнутый компактированию материал часто измельчают до более мелких частиц для дополнительной обработки. При измельчении могут образовываться значительные количества взвешенных в воздухе частиц, поскольку целью данной стадии производства является уменьшение размера частиц. Затем измельченный материал смешивают с другими ингредиентами перед изготовлением конечной лекарственной формы.

Для некоторых активных ингредиентов, в частности, для соединения с низкой растворимостью, размер частиц активного ингредиента уменьшают до размера частиц мелкого порошка с целью содействия повышению скорости солубилизации активного ингредиента. Повышение скорости солубилизации часто является необходимым для эффективного всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте. Однако мелким порошкам, которые должны быть подвергнуты прямому смешиванию и введены в капсулы, эксципиенты предпочтительно должны придать некоторые характеристики, которые делают ингредиенты подходящими для процесса прямого смешивания. Примеры таких характеристик включают приемлемую сыпучесть, но не ограничиваются этим. Поэтому, в одном варианте осуществления, раскрываются применение и композиции, содержащие эксципиенты, которые могут обеспечить характеристики, которые делают получающуюся в результате смесь подходящей для процесса прямого смешивания, например хорошую сыпучесть. В некоторых вариантах осуществления технология производства таблеток с использованием сухого смешивания является предпочтительным способом изготовления таблеток, раскрываемых в этом документе.

Разделение по размеру на ситах (просеивание).

Способ изготовления фармацевтических композиций по изобретению предпочтительно включает разделение по размеру на ситах (просеивание) активного ингредиента и эксципиента(ов). В одном варианте осуществления активный ингредиент пропускают через сито с отверстиями размером приблизительно 200-750 мкм. В еще одном варианте осуществления активный ингредиент пропускают через сито с отверстиями размером приблизительно 200-400 мкм. В еще одном варианте осуществления активный ингредиент пропускают через сито с отверстиями размером приблизительно 300-400 мкм. В зависимости от используемого(ых) эксципиента(ов) отверстия сита варьируются. Например, дезинтегранты и связывающие вещества пропускают через отверстия размером приблизительно 430-750 мкм, приблизительно 600-720 мкм или приблизительно 710 мкм. Лубриканты обычно пропускают через сито с более мелкими отверстиями, например размером примерно 150-250 мкм. В одном варианте осуществления лубрикант пропускают через сито с отверстиями размером приблизительно 210 мкм.

Предварительное смешивание.

После просеивания ингредиентов эксципиент и активный ингредиент смешивают в диффузионном смесителе. В одном варианте осуществления время смешения находится в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 50 мин, от приблизительно 5 до приблизительно 45 мин, от приблизительно 10 до приблизительно 40 мин или от приблизительно 10 до приблизительно 25 мин. В еще одном варианте осуществления время смешения составляет примерно 15 мин.

В том случае, когда используют более одного эксципиента, эксципиенты можно смешивать в барабанном блендере в течение приблизительно 1-20 мин или в течение приблизительно 5-10 мин, перед смешиванием с активным ингредиентом.

Вальцевание.

В одном варианте осуществления предварительную смесь можно необязательно пропустить через вальцовый пресс с молотковой мельницей, присоединенной к разгрузочному механизму пресса.

Конечная смесь.

В том случае, когда используют лубрикант, например стеарилфумарат натрия и стеарат магния, лубрикант смешивают с предварительной смесью в конце процесса с получением фармацевтической компози-

ции. Такое дополнительное смешивание проводят в течение примерно 1-10 мин или примерно 3-5 мин.

Таблетирование.

Смесь состава для изготовления лекарственной формы может быть подвергнута таблетированию (например, компактированием, прессованием или формованием) с получением таблетки желаемого размера и желаемой формы с использованием, например, таблеточного пресса или другого обычно применяемого оборудования для таблетирования и стандартных технологий.

Инкапсулирование.

Смесь состава для изготовления лекарственной формы также может быть необязательно инкапсулирована в оболочку капсул желаемого размера с использованием, например, аппарата для заполнения капсул или роторного таблеточного пресса.

Наборы.

Также обеспечиваются фармацевтические упаковки или наборы, которые содержат фармацевтические композиции или лекарственные формы, раскрываемые в данном документе. Пример набора содержит уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических или биологических продуктов, где в данном уведомлении приводится разрешение этой организации на производство, применение или продажу соответствующего фармацевтического или биологического продукта для введения людям.

Способы лечения, предупреждения и управления течением заболевания.

В этом документе раскрываются способы лечения, предупреждения и/или управления течением некоторых заболеваний или нарушений с использованием составов, композиций или лекарственных форм, предоставляемых в данном документе.

Примеры заболеваний или расстройств включают те расстройства, которые связаны с PDE4, TNF α , cAMP и/или ангиогенезом, и включают заболевания или расстройства, такие как различные воспалительные заболевания, легочные заболевания, аутоиммунные заболевания и иммунологические заболевания, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают воспаление и его различные формы, рак, расстройства, сопутствующие ангиогенезу, боль, включая, без ограничений, комплексный регионарный болевой синдром (CRPS), макулярную дегенерацию (MD) и связанные синдромы, кожные заболевания, легочные расстройства, расстройства, вызванные вдыханием асбестовой пыли, паразитарные заболевания, иммунодефицитные расстройства, расстройства ЦНС, повреждение ЦНС, атеросклероз и связанные расстройства, нарушение сна и связанные расстройства, гемоглобинопатию и связанные нарушения (например, анемию), туберкулез и связанные расстройства, нарушения, связанные с PDE4/TNF α , инфекционные заболевания и другие различные заболевания и расстройства, но не ограничиваются этим.

В одном варианте осуществления приводимые в качестве примера заболевания или расстройства включают воспалительные, вирусные, генетические, аллергические, кожные и аутоиммунные заболевания, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают артрит, ВИЧ, гепатит, акне, синдром расстройства дыхания у взрослых, заболевания, связанные с костной резорбцией, хронические легочные воспалительные заболевания, дерматит, дерматомиозит, кистозный фиброз, красный плоский лишай, септический шок, сепсис, эндотоксический шок, гемодинамический шок, септический синдром, постишемическое реперфузионное повреждение, менингит, псориаз, фиброзное заболевание, кахексию, реакцию "трансплантат против хозяина", отторжение трансплантата, аутоиммунное заболевание, ревматоидный спондилит, болезнь Бехчета, дерматит, болезнь Крона, ulcerативный (неспецифический) колит, воспалительное заболевание кишечника, розовые угри, множественный склероз, системную красную волчанку, разрастание проказы, саркоидоз, радиационное поражение, рак, астму, увеит или гипероксическое альвеолярное поражение, но не ограничиваются этим.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой псориаз. В другом варианте осуществления псориаз представляет собой бляшечный псориаз.

В еще одном варианте осуществления заболевание представляет собой артрит. В другом варианте осуществления артрит представляет собой псориатический артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит или острый подагрический артрит.

В другом варианте осуществления заболевание представляет собой кожное заболевание. В другом варианте осуществления кожное заболевание представляет собой акне, дерматит или дерматомиозит. В другом варианте осуществления дерматит представляет собой атопический дерматит или контактный дерматит.

В еще одном варианте осуществления заболевание представляет собой ulcerативный колит.

В еще одном варианте осуществления заболевание представляет собой болезнь Бехчета.

В еще одном варианте осуществления заболевание представляет собой болезнь Крона.

В еще одном варианте осуществления заболевание представляет собой саркоидоз.

В еще одном варианте осуществления саркоидоз представляет собой хронический кожный саркоидоз.

В другом варианте осуществления заболевание представляет собой увеит.

В другом варианте осуществления заболевание представляет собой розовые угри.

В еще одном варианте осуществления заболевание представляет собой красный плоский лишай.

В других вариантах осуществления в этом документе предоставляются способы лечения, предупреждения и/или управления течением различных других заболеваний или расстройств с применением композиций и составов, приводимых в данном документе. Ниже представлены примеры других заболеваний или расстройств.

Примеры раковых заболеваний и предраковых состояний включают заболевания и состояния, описанные в патентах: США №№ 6281230 и 5635517, Muller et al.; в различных публикациях патентов США, Zeldis, включая публикации № 2004/0220144 A1, опубликованную 4 ноября 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832 A1, опубликованную 12 февраля 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); и 2004/0087546, опубликованную 6 мая 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases), но не ограничиваются этим. Примеры также включают заболевания, описанные в международной заявке WO 2004/103274, опубликованной 2 декабря 2004. Все эти источники в полном объеме включены в данный документ путем ссылки.

Некоторые примеры ракового заболевания включают раковые заболевания кожи, как, например, меланому; лимфатического узла; молочной железы; шейки матки; матки; органов желудочно-кишечного тракта; легких; яичников; предстательной железы; ободочной кишки; прямой кишки; ротовой полости; мозга; головы и шеи; горла; яичек; почек; поджелудочной железы; костей; селезенки; печени; мочевого пузыря; гортани; носовых путей; и связанные со СПИДом раковые заболевания, но не ограничиваются этим. Соединения также являются полезными для лечения раковых заболеваний крови и костного мозга, таких как множественная миелома и острый и хронический лейкозы, например лимфобластный, миелогенный, лимфоцитарный и миелоцитарный лейкозы. Соединения, приводимые в данном документе, могут быть использованы для лечения, предупреждения или управления течением первичных или метастатических опухолей.

Другие раковые заболевания включают опухоль на поздних стадиях, амилоидоз, нейробластому, менингиому, гемангиоэпителиому, множественные метастазы в мозг, мультиформную глиобластому, глиобластому; глиому ствола мозга, злокачественную опухоль мозга с неблагоприятным прогнозом, злокачественную глиому, рецидивирующую злокачественную глиому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, ректальную аденокарциному, колоректальный рак с распространенностью C&D по Dukes, неоперабельную колоректальную карциному, метастатическую гепатоцеллюлярную карциному, саркому Капоши, острый миелобластный лейкоз с изменением кариотипа, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому низкой степени злокачественности, метастатическую меланому (локализованную меланому, включая, без ограничений, окулярную меланому); злокачественную мезотелиому, синдром мезотелиомы со злокачественным плевральным выпотом, перитонеальную карциному, папиллярную серозную карциному, гинекологическую саркому, саркому мягких тканей, склеродерму, кожный васкулит, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейомиосаркому, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, гормонорезистентный рак предстательной железы, резецированную саркому мягких тканей с высоким риском, неоперабельную гепатоцеллюлярную карциному, макроглобулинемию Вальденстрёма, вялотекущую миелому, индолентную миелому, рак фаллопиевых труб, андроген-независимый рак предстательной железы, андроген-зависимый неметастатический рак предстательной железы на IV стадии, гормон-независимый рак предстательной железы, нечувствительный к химиотерапии рак предстательной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, фолликулярную карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы и лейомиому, но не ограничиваются этим. В конкретном варианте осуществления раковое заболевание является метастатическим. В еще одном варианте осуществления раковая опухоль является устойчивой или резистентной к химиотерапии или лучевой терапии.

В одном варианте осуществления заболевания или нарушения представляют собой различные формы лейкозов, такие как хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и острый миелобластный лейкоз, включая лейкозы, которые являются рецидивирующими, рефрактерными или резистентными, которые раскрыты в публикации патента США № 2006/0030594, опубликованной 9 февраля 2006, которая в полном объеме включена в данный документ путем ссылки.

Термин "лейкоз" относится к злокачественным новообразованиям кроветворных тканей. Лейкозы включают хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и острый миелобластный лейкоз, но не ограничиваются этим. Лейкоз может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к обычно применяемой терапии. Термин "рецидивирующий" относится к случаям, когда у пациентов, у которых имела место ремиссия лейкоза после терапии, происходит рецидив роста лейкозных клеток в костном мозге и снижение количества нормальных клеток в крови. Термин "рефрактерный или резистентный" относится к случаям, когда у пациентов даже после интенсивной терапии сохраняются остаточные лейкозные клетки в их костном мозге.

В еще одном варианте осуществления заболевания или нарушения представляют собой различные типы лимфом, включая неходжкинскую лимфому (NHL). Термин "лимфома" относится к гетерогенной группе новообразований, возникающих в ретикулоэндотелиальной и лимфатической системах. "NHL" относится к злокачественной моноклональной пролиферации лимфоидных клеток в центрах иммунной системы, включая лимфатические узлы, костный мозг, селезенку, печень и желудочно-кишечный тракт. Примеры NHL включают лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), лимфоцитарную лимфому с промежуточной степенью дифференцировки, промежуточную лимфоцитарную лимфому (ILL), диффузную слабо дифференцированную лимфоцитарную лимфому (PDL), centroцитарную лимфому, диффузную мелко клеточную лимфому с расщепленными ядрами (DSCCL), фолликулярную лимфому и любой тип лимфом из клеток мантийной зоны, которые можно обнаружить под микроскопом (нодулярную, диффузную и бластную лимфому из клеток мантийной зоны), но не ограничиваются этим.

Примеры заболеваний и нарушений, ассоциированных с или характеризующихся, нежелательным ангиогенезом, включают воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, вирусные заболевания, наследственные заболевания, аллергические заболевания, бактериальные заболевания, неоваскулярные заболевания глаз, хориоидальные неоваскулярные заболевания, неоваскулярные заболевания сетчатки и рубеоз (неоваскуляризацию угла передней камеры глаза), но не ограничиваются этим. Конкретные примеры заболеваний и нарушений, ассоциированных с или характеризующихся нежелательным ангиогенезом, включают артрит, эндометриоз, болезнь Крона, сердечную недостаточность, сердечную недостаточность на поздних стадиях заболевания, нарушение функции почек, эндотоксемию, синдром токсического шока, остеоартрит, репликацию ретровирусов, истощение, менингит, вызванный диоксидом кремния фиброз, фиброз, вызванный вдыханием асбестовой пыли, ветеринарное заболевание, гиперкальцемию, сопутствующую злокачественной опухоли, инсульт, циркуляторный шок, периодонтит, гингивит, макроцитарную анемию, рефрактерную анемию и 5q-делеционный синдром, но не ограничиваются этим.

Примеры болевых состояний включают болевые состояния, описанные в публикации патента США № 2005/0203142, опубликованной 15 сентября 2005, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные типы болевого состояния включают ноцицептивную боль, нейропатическую боль, смешанную боль из ноцицептивной и нейропатической боли, висцеральную боль, мигрень, головную боль и послеоперационную боль, но не ограничиваются этим.

Примеры ноцицептивной боли включают боль, связанную с химическими или термическими ожогами, порезами на коже, ушибами кожи (синяками), остеоартритом, ревматоидным артритом, тендонитом, и миофасциальную боль, но не ограничиваются этим.

Примеры нейропатической боли включают CRPS типа I, CRPS типа II, рефлекторную симпатическую дистрофию (RSD), рефлекторную нейроваскулярную дистрофию, рефлекторную дистрофию, синдром симпатически сохраняющейся боли, каузалгию, атрофию костей Судека, алгонейродистрофию, синдром плечо-рука, посттравматическую дистрофию, невралгию тройничного нерва, постгерпетическую невралгию, боль, связанную с раковым заболеванием, фантомную боль в конечностях, фибромиалгию, синдром хронической усталости, боль при травме спинного мозга, центральную постинсультную боль, радикулопатию, диабетическую нейропатию, постинсультную боль, нейропатию при сифилисе и другие болезненные нейропатические состояния, такие как состояния, вызванные лекарственными препаратами, такими как винкристин и велкейд, но не ограничиваются этим.

Как используются в данном документе, термины "комплексный регионарный болевой синдром", "CRPS" и "CRPS и связанные синдромы", означают хронический болевой синдром, характеризующийся одним или более из следующего: болью, спонтанной или индуцированной, включая аллодинию (болевою реакцию на стимул, которая обычно не является болезненной) и гипералгезию (усиленную реакцию на стимул, которая обычно является лишь слегка болезненной); болью, которая является диспропорциональной в отношении события, которое ее вызвало (например, сильной болью в течение многих лет после растяжения голеностопного сустава); региональной болью, которая не ограничивается по ходу одного периферического нерва; и автономной дисрегуляцией (например, отеком, изменением кровотока и гипергидрозом), сопутствующей трофическим изменениям кожи (аномалиям роста волос и ногтей и кожным изъязвлениям).

Примеры MD и связанных синдромов включают заболевания, описанные в публикации патента США № 2004/0091455, опубликованной 13 мая 2004, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают атрофическую (сухую) MD, экссудативную (влажную) MD, возрастную макулопатию (ARM), хориоидальную неоваскуляризацию (CNVM), отслоение пигментного эпителия сетчатки (PED) и атрофию пигментного эпителия сетчатки (RPE), но не ограничиваются этим.

Примеры кожных заболеваний включают заболевания, описанные в публикации патента США № 2005/0214328 A1, опубликованной 29 сентября 2005, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают кератозы и связанные симптомы, кожные заболевания или нарушения, характеризующиеся повышенным ростом эпидермиса, акне и морщины, но не ограничиваются этим.

Использованный в данном документе термин "кератоз" относится к любому поражению в эпидермисе с отчетливо выраженным наличием очагового избыточного роста рогового слоя, включая актинический кератоз, себоррейный кератоз, кератоакантому, фолликулярный кератоз (болезнь Дарье), инвертированный фолликулярный кератоз, ладонно-подошвенную кератодерму (РРК, кератоз ладоней и стоп), кератоз век и шугатурный кератоз, но не ограничиваясь этим. Термин "актинический кератоз" также относится к старческому кератозу, сенильному кератозу, старческим бородавкам, старческим плоским бородавкам, солнечному кератозу, кератодерме или кератоме. Термин "себоррейный кератоз" также относится к себоррейным бородавкам, старческим бородавкам или базально-клеточной папилломе. Для кератоза характерен один или более из следующих симптомов: грубый внешний вид, чешуйчатые, эритематозные папулы, бляшки, спиккулы или узелки на открытых поверхностях (например, лице, руках, ушах, шее, ногах и в области грудной клетки), разрастания кератина, именуемые как роговые кератомы, гиперкератоз, телеангиэктазии, эластоз, пигментированные высыпания, акантоз, паракератоз, дискератозы, папилломатоз, гиперпигментация базальных клеток эпидермиса, клеточная атипия, митотические фигуры, аномальная клеточная адгезия, плотные воспалительные инфильтраты и небольшая доля плоскоклеточных карцином.

Примеры кожных болезней или нарушений, характеризующихся избыточным ростом эпидермиса, включают любые состояния, заболевания или нарушения с отчетливо выраженным наличием избыточного роста эпидермиса, включая, без ограничений, инфекции, сопутствующие вирусу папилломы, арсеникальные кератозы, симптом Лесера-Трелата, бородавчатую дискератому (WD), пучкообразные волосы (TS), вариабельную эритрокератодермию (ЕКВ), ихтиоз плода (ихтиоз Арлекина), врожденную узловатость пальцев, кожную меланоакантому, порокератоз, псориаз, плоскоклеточную карциному, сливной и ретикулярный папилломатоз (CRP), мягкие бородавки, роговую кератому, болезнь Коудена (синдром множественной гамартомы), папулезный дерматоз чернокожих (DPN), синдром эпидермального невуса (ENS), ихтиоз вульгарный, моллюск контагиозный, узловатое пруриго и черный акантоз (AN), но не ограничиваются этим.

Примеры заболеваний легких включают заболевания, описанные в публикации патента США № 2005/0239842 A1, опубликованной 27 октября 2005, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают легочную гипертензию и связанные нарушения. Примеры легочной гипертензии и связанных нарушений включают первичную легочную гипертензию (РРН); вторичную легочную гипертензию (СПН); семейную форму РРН; спорадическую РРН; прекапиллярную легочную гипертензию; легочную артериальную гипертензию (РАН); гипертензию легочной артерии; идиопатическую артериальную гипертензию; тромботическую легочную артериопатию (ТРА); плексогенную легочную артериопатию; легочную гипертензию функционального класса I-IV и легочную гипертензию, сопутствующую, имеющую отношение к или вторичную дисфункции левого желудочка, болезни митрального клапана, констриктивному перикардиту, стенозу аорты, кардиомиопатии, медиастинальному фиброзу, аномальному дренажу легочной вены, веноокклюзивному заболеванию легких, коллагеновой болезни сосудов, врожденному заболеванию сердца, ВИЧ-инфекции, воздействию лекарственных препаратов и токсинов, таких как фенфлурамина, врожденному пороку сердца, легочно-венозной гипертензии, хроническому обструктивному заболеванию легких, интерстициальному заболеванию легких, нарушению дыхания во сне, синдрому альвеолярной гиповентиляции, длительному воздействию высокогорных условий, заболеванию легких у новорожденных, альвеолярно-капиллярной дисплазии, болезни серповидных эритроцитов, другим нарушениям коагуляции, хронической тромбоэмболии, заболеванию соединительной ткани, волчанке, включая системную и кожную волчанку, шистосомозу, саркоидозу или легочному капиллярному гемангиоматозу, но не ограничиваются этим.

Примеры заболеваний, вызванных вдыханием асбестовой пыли, включают заболевания, описанные в публикации патента США № 2005/0100529, опубликованной 12 мая 2005, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают мезотелиому, асбестоз, злокачественную плевральную эффузию, доброкачественную экссудативную эффузию, плевральные бляшки, кальциноз плевры, диффузное плевральное уплотнение, округлый ателектаз, фиброзные массы и рак легких, но не ограничиваются этим.

Примеры паразитарных заболеваний включают заболевания, описанные в публикации патента США № 2006/0154880, опубликованной 13 июля 2006, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Паразитарные заболевания включают заболевания и нарушения, вызванные внутриклеточными паразитами человека, такими как, без ограничений, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. и *O. volvulus*. Также включаются другие заболевания и нарушения, вызванные не относящимися к человеку внутриклеточными паразитами, такими как, без ограничений, *Babesia bovis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp. и *Theileria* ssp. Конкретные примеры включают малярию, бабезиоз, трипаномоз, лейшманиоз, токсоплазмоз, менингоэнцефалит, кератит, амебиаз, гиардиаз, криптоспоририоз, изоспороз, циклоспороз, микроспоририоз, аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомоз, стронгилоидоз, токсокароз, три-

хинеллез, лимфатический филяриоз, онхоцеркоз, филяриоз, шистосомоз и дерматит, вызванный шистосомами, паразитирующими у животных, но не ограничиваются этим.

Примеры иммунодефицитных расстройств включают в себя заболевания, описанные в публикации патента США № 2006/0188475, опубликованной 24 августа 2006, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают недостаточность аденозиндеаминазы, дефицит антител с нормальным или повышенным уровнем Ig-ов, атаксию-телеангиэктазию, неподтвержденный лимфоцитарный синдром, общий переменный иммунодефицит, недостаточность Ig с гиперпродукцией IgM, делеции тяжелой цепи Ig, недостаточность IgA-типа, иммунодефицит с тимомой, ретикулярный дисгенез, синдром Незелофа, селективную недостаточность субкласса IgG, временную гипогаммаглобулинемию новорожденных, синдром Вискотта-Алдриха; X-сцепленную агаммаглобулинемию, X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит, но не ограничиваются этим.

Примеры расстройств ЦНС включают, не ограничиваясь этим, заболевания, описанные в публикации патента США № 2005/0143344, опубликованной 30 июня 2005, которая включена в этот документ путем ссылки. Конкретные примеры охватывают амиотрофический боковой склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гантингтона, рассеянный склероз, другие нейроиммунологические расстройства, такие как синдром Туретта, делирий, или незначительные нарушения в сознании, которые имеют место в течение короткого периода времени, и амнестическое расстройство, или частичные нарушения памяти, имеющие место при отсутствии других нарушений центральной нервной системы, но не ограничиваются этим.

Примеры повреждений ЦНС и связанных синдромов включают повреждения, описанные в публикации патента США № 2006/0122228, опубликованной 8 июня 2006, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают повреждение/нарушение ЦНС и связанные синдромы, включая, без ограничений, первичное повреждение головного мозга, вторичное повреждение головного мозга, травматическое повреждение головного мозга, фокальное повреждение головного мозга, диффузное аксональное повреждение, травму головы, сотрясение, синдром после сотрясения, церебральную контузию и травматическую рану, субдуральную гематому, эпидуральную гематому, посттравматическую эпилепсию, хроническое вегетативное состояние, полный SCI, неполный SCI, острый SCI, подострый SCI, хронический SCI, синдром центральной части спинного мозга, синдром Брауна-Секварда, синдром передней части спинного мозга, синдром мозгового конуса, синдром "конского хвоста", нейрогенный шок, спинальный шок, измененное сознание, головную боль, тошноту, рвоту, потерю памяти, головокружение, диплопию, расплывчатое зрение, эмоциональную лабильность, нарушения сна, раздражительность, неспособность к концентрации, нервозность, поведенческие нарушения, когнитивный дефицит, и судороги, но не ограничиваются этим.

Примеры атеросклероза и связанных состояний включают заболевания, описанные в публикации патента США № 2002/0054899, опубликованной 9 мая 2002, которая включена в этот документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают все формы состояний, включающих атеросклероз, в том числе рестеноз после вмешательства на сосудах, такого как ангиопластика, стентирование, атерэктомия и трансплантация, но не ограничиваются этим. В данном документе предусматриваются все виды вмешательств на сосудах, включая вмешательства на сосудах, которые имеют место при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и почек, такие как, без ограничений, ангиопластика почечных сосудов, перкутанное коронарное вмешательство (PCI), перкутанная транслуминальная коронарная ангиопластика (PTCA), перкутанная транслуминальная ангиопластика сонной артерии (РТА), аортокоронарное шунтирование, ангиопластика с имплантацией стента, периферическое перкутанное транслуминальное вмешательство на подвздошной, бедренной или подколенной артериях, и хирургическое вмешательство с использованием импрегнированных искусственных трансплантатов. В следующей таблице приводится перечень основных системных артерий, для которых может потребоваться лечение, все из которых предусматриваются в данном документе.

Артерия	Области тела, которые она снабжает кровью
подмышечная	плечо и подмышечная впадина
плечевая	верхняя часть руки
плечеголовная	голова, шея и рука
брюшная	разделяется на левую желудочную, селезеночную и печеночную артерии
общая сонная	шея
общая	разделяется на наружную и внутреннюю
подвздошная	подвздошные артерии
коронарная	сердце
глубокая	бедро
бедренная	
пальцевая	пальцы
тыльная артерия	ступни
стопы	
наружная сонная	шея и наружные области головы
наружная	бедренная артерия
подвздошная	
бедренная	бедро
желудочная	желудок
печеночная	печень, желчный пузырь, поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка
нижняя	нисходящая кишка, прямая кишка и стенка таза
брыжеечная	
внутренняя	шея и внутренние области головы
сонная	
внутренняя	прямая кишка, мочевого пузыря, наружные половые органы, ягодицы, матка и влагалище
подвздошная	
левая	пищевод и желудок
желудочная	
средняя	крестец
сакральная	
яичниковая	яичники
ладонная дуга	рука
малоберцовая	икра
подколенная	колени
большеберцовая	икра
легочная	легкие
радиальная	предплечье
почечная	почки
селезеночная	желудок, поджелудочная железа и селезенка
подключичная	плечо
верхняя	поджелудочная железа, тонкий кишечник,
брыжеечная	восходящая и поперечная ободочная кишка
тестикулярная	семенники
локтевая	локоть

Примеры нарушений сна и связанных синдромов включают состояния, раскрытые в публикации патента США № 2005/0222209 A1, опубликованной 6 октября 2005, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают храп во время сна, апноэ во время сна, бессонницу, нарколепсию, синдром "беспокойных ног", ужасы во время сна, хождение во время сна, прием пищи во время сна и нарушения сна, связанные с хроническими неврологическими или воспалительными состояниями, но не ограничиваются этим. Хронические неврологические или воспалительные состояния включают комплексный регионарный болевой синдром, хроническую боль в нижнем отделе спины, мышечноскелетную боль, артрит, радикулопатию, боль, сопутствующую раку, фибромиалгию, синдром хронической усталости, висцеральную боль, боль в мочевом пузыре, хронический панкреатит, нейропатии (диабетические, постгерпетические, травматические или воспалительные), и нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз, болезнь Гантингтона, брадикинезия; ригидность мышц; паркинсонический тремор; паркинсоническая походка; "феномен застывания"; депрессия; ослабление дол-

госрочной памяти, синдром Рубинштейна-Тауби (RTS); деменция; постуральная нестабильность; гипокINETические расстройства; расстройства, опосредованные синуклеином; полисистемные атрофии; стриятонигриальная дегенерация; оливодентоцеребральная атрофия; болезнь Ши-Драгера; болезнь моторных нейронов с признаками паркинсонизма; деменция с тельцами Леви; Тау-патологические расстройства; прогрессирующий надъядерный паралич; кортикобазальная дегенерация; фронтолобальная деменция; амилоидные патологические расстройства; умеренное когнитивное нарушение; болезнь Альцгеймера с паркинсонизмом; болезнь Вильсона; болезнь Галлервордена-Спатца; болезнь Хедиака-Гагаши; спиноцеребральная атаксия SCA-3; X-сцепленная дистония-паркинсонизм; прионовая болезнь; гиперкинетические расстройства; хорей; баллизм; дистонический тремор; амиотрофический боковой склероз (ALS); травма ЦНС и миоклонические судороги, но не ограничиваются этим.

Примеры гемоглобинопатии и связанных синдромов включают заболевания, описанные в публикации патента США № 2005/0143420 A1, опубликованной 30 июня 2005, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают гемоглобинопатию, серповидноклеточную анемию и любые другие расстройства, связанные с дифференцировкой CD34+клеток, но не ограничиваются этим.

Примеры туберкулеза (TB) и связанных расстройств включают заболевания, описанные в публикации согласно РСТ № WO 2010/093588, опубликованной 9 февраля 2010, которая включена в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают легочный TB и внелегочный TB (отдаленные TB поражения), как, например, без ограничений, урогенитальный TB (например, почечный TB), туберкулезный менингит, военный TB, туберкулезный перитонит, туберкулезный перикардит, туберкулезный лимфаденит, TB костей и суставов, желудочно-кишечный TB, и TB печени, но не ограничиваются этим. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предоставляются способы лечения, предупреждения и/или управления развитием симптомов, сопутствующих TB. Примеры включают кашель, диспноэ, прикорневую лимфаденопатию, сегментарный ателектаз, набухание лимфатических узлов, лобарный ателектаз, образование полости в легком, лихорадочное состояние, непрерывную головную боль, тошноту, гиперсомнию, патологическое оцепенение (ступор), кому, ригидность затылка, слабость и дисфорию, но не ограничиваются этим.

Расстройства, связанные с TB, включают другие микобактериальные инфекции, симптомы которых напоминают симптомы TB. Примеры таких расстройств включают расстройства, вызванные микобактериальным комплексом *M. avium* (MAC; *M. avium* и *M. intracellulare*), микобактериями *M. kansasii*, *M. xenopus*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. leprae* и микобактериальным комплексом *M. fortuitum* (*M. fortuitum* и *M. chelonae*), но не ограничиваются этим. Примеры расстройств, вызванных этими микобактериями, включают легочные заболевания, лимфаденит, кожные болезни, раны и инфекции, обусловленные инородным телом, но не ограничиваются этим. В некоторых вариантах осуществления также охвачены в данном документе являются лечение, предупреждение и/или управление течением других гранулематозных болезней. Примеры таких заболеваний включают вызванные возбудителями инфекции заболевания, такие как гистоплазмоз, криптококковая инфекция, шистосомоз и лейшманиоз; вызванные аллергическими реакциями заболевания, такие как бериллиоз; вызванные неинфекционными агентами заболевания, такие как аспирационная пневмония и реакция на инородное тело; генетические заболевания, такие как хроническое гранулематозное заболевание; и заболевания неясной этиологии, такие как саркоидоз, болезнь Крона и лихорадка кошачьих царапин, но не ограничиваются этим.

Примеры расстройств, связанных с TNF α , включают заболевания, описанные в международных заявках WO 98/03502 и WO 98/54170, обе из которых в полном своем объеме включены в данный документ путем ссылки, но не ограничиваются этим. Конкретные примеры включают эндотоксемию или синдром токсического шока; кахексию; респираторный дистресс-синдром у взрослых; заболевания, связанные с резорбцией костей, такие как артрит; гиперкальцемию; реакцию "трансплантат против хозяина"; церебральную малярию; воспаление; рост опухоли; хронические воспалительные заболевания легких; реперфузионное повреждение; инфаркт миокарда; инсульт; циркуляторный шок; ревматоидный артрит; болезнь Крона; ВИЧ-инфекцию и СПИД; другие нарушения, такие как ревматоидный артрит; ревматоидный спондилит; остеоартрит; псориатический артрит и другие артритические состояния; септический шок; сепсис; эндотоксический шок; синдром "трансплантат против хозяина"; истощение; болезнь Крона; язвенный колит; рассеянный склероз; системную красную волчанку; ENL при проказе; ВИЧ; СПИД и оппортунистические инфекции при СПИДе; нарушения, такие как септический шок, сепсис, эндотоксический шок, гемодинамический шок и септический синдром; постишемическое реперфузионное повреждение; малярию; микобактериальную инфекцию; менингит; псориаз; застойную сердечную недостаточность; фиброз легких; кахексию; отторжение трансплантата; онкогенные или раковые состояния; астму; аутоиммунное заболевание; лучевые поражения и альвеолярное повреждение в результате гипероксии; вирусные инфекции, такие как инфекции, вызванные герпес-вирусами; вирусный конъюнктивит; или атопический дерматит, но не ограничиваются этим.

В других вариантах осуществления, также охваченным является применение составов, композиций или лекарственных форм, предоставленных в данном документе, в различных иммунологических применениях, в частности в качестве адъювантов для вакцин, в особенности, адъювантов для противораковых

вакцин, которые раскрыты в публикации патента США № 2007/0048327, опубликованной 1 марта 2007, которая в полном своем объеме включена в данный документ путем ссылки. Данные варианты осуществления также относятся к применениям композиций, составов или лекарственных форм, предоставленных в данном документе, в комбинации с вакцинами для лечения или предупреждения рака или инфекционных заболеваний, и к другим различным применениям, таким как снижение или десенсибилизация аллергических реакций.

Примеры

Варианты осуществления, предоставленные в данном документе, можно понять полнее при обращении к последующим примерам. Данные примеры предназначены для иллюстрации фармацевтических композиций и лекарственных форм, предоставленных в данном документе, и никоим образом не являются ограничивающими.

Состав сердцевин.

Табл. 1 иллюстрирует состав серии и состав пероральной лекарственной формы для сердцевинной части, содержащей соединение А.

Таблица 1

Торговое наименование	Тривиальное название	Массовый процент
Соединение А		10,00%
316, Fast-Flo®	Моногидрат лактозы	60,00%
Avicel® PH-102	Микrokристаллическая Целлюлоза	26,25%
Ac-Di-Sol®	Кроскармеллоза натрия	3,00%
	Стеарат магния	0,75%
		100,0%

Состав сердцевин изготавливают в соответствии с массовым процентом, приведенным выше. В таблице значение для соединения А принимается, исходя из действительности 100% мас./мас. Фактически вводимую массу корректируют в зависимости от присвоенной степени чистоты и содержания воды. Содержание лактозы корректируют так, чтобы сохранить массу состава одной серии.

Составы для нанесения оболочки.

Состав для нанесения оболочки 1.

Три состава для нанесения оболочки, имеющие, соответственно, розовый, коричневый и бежевый цвета, изготавливают с использованием ингредиентов, приведенных в табл. 2 ниже.

Таблица 2

Ингредиент (%масс./масс.)	Розовый	Коричневый	Бежевый
Поливиниловый спирт	40,0	40,0	40,0
Макрогол /ПЭГ 3350	20,2	20,2	20,2
Тальк	14,8	14,8	14,8
Диоксид титана	24,6	12,13	22,99
Красный оксид железа	0,4	1,22	1,18
Желтый оксид железа	–	11,65	0,43
Черный оксид железа	–	–	0,4

Состав для нанесения оболочки 2.

Три состава для нанесения оболочки, имеющие, соответственно, розовый, коричневый и бежевый цвета, изготавливают с использованием ингредиентов, приведенных в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Ингредиент (%масс./масс.)	Розовый	Коричневый	Бежевый
Моногидрат лактозы	33,0	33,0	31,0 [уточненное?]
Гипромеллоза 6сР	31,0	31,0	31,0
Макрогол/ПЭГ 3350	5,0	5,0	5,0
Триацетин	4,0	4,0	4,0
Диоксид титана	26,5	12,47	26,0 [уточненное?]
Красный оксид железа	0,5	2,1	1,7
Желтый оксид железа	–	12,43	0,6
Черный оксид железа	–	–	0,7

Состав для нанесения оболочки 3.

Три состава для нанесения оболочки, имеющие, соответственно, розовый, коричневый и бежевый цвета, изготавливают с использованием ингредиентов, приведенных в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Ингредиент (%масс./масс.)	Розовый	Коричневый	Бежевый
Полидекстроза FCC	26,0	26,0	26,0
Гипромеллоза 15сР	31,0	31,0	31,0
Тальк	7,0	7,0	7,0
Мальтодекстрин	5,0	5,0	5,0
Среднецепочечные триглицериды	2,0	2,0	2,0
Диоксид титана	28,5	14,47	26,0
Красный оксид железа	0,5	2,1	1,7
Желтый оксид железа	–	12,43	0,6
Черный оксид железа	–	–	0,7

Состав для нанесения оболочки 4.

Три состава для нанесения оболочки, имеющие, соответственно, розовый, коричневый и бежевый цвета, изготавливают с использованием ингредиентов, приведенных в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Ингредиент (%масс./масс.)	Розовый	Коричневый	Бежевый
Полидекстроза FCC	26,0	26,0	26,0
Гипромеллоза 15сР	31,0	31,0	31,0
Тальк	7,0	7,0	7,0
Мальтодекстрин	5,0	5,0	5,0
Диоксид титана	30,5	16,47	28,0
Красный оксид железа	0,5	2,1	1,7
Желтый оксид железа	–	12,43	0,6
Черный оксид железа	–	–	0,7

Состав для нанесения оболочки 5.

Три состава для нанесения оболочки, имеющие, соответственно, розовый, коричневый и бежевый цвета, изготавливают с использованием ингредиентов, приведенных в табл. 6 ниже.

Таблица 6

Ингредиент (%масс./масс.)	Розовый	Коричневый	Бежевый
Полидекстроза FCC	26,0	26,0	26,0
Гипромеллоза 15сР	31,0	31,0	31,0
Тальк	7,0	7,0	7,0
Мальтодекстрин	5,0	5,0	5,0
Триацетин	4,0	4,0	4,0
Диоксид титана	26,5	12,47	24,0
Красный оксид железа	0,5	2,1	1,7
Желтый оксид железа	–	12,43	0,6
Черный оксид железа	–	–	0,7

Состав для нанесения оболочки 6.

Три состава для нанесения оболочки, имеющие, соответственно, розовый, коричневый и бежевый цвета, изготавливают с использованием ингредиентов, приведенных в табл. 7 ниже.

Таблица 7

Ингредиент (%масс./масс.)	Розовый	Коричневый	Бежевый
Полидекстроза FCC	13,0	13,0	13,0
Гипромеллоза 15сР	44,0	44,0	44,0
Тальк	7,0	7,0	7,0
Мальтодекстрин	5,0	5,0	5,0
Среднецепочечные триглицериды	4,0	4,0	4,0
Диоксид титана	26,5	12,47	24,0
Красный оксид железа	0,5	2,1	1,7
Желтый оксид железа	–	12,43	0,6
Черный оксид железа	–	–	0,7

Состав таблетки (сердцевина + оболочка).

Полный состав таблетки, включающий сердцевину и оболочку, изготавливают с использованием ингредиентов, приведенных в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Ингредиент (%масс./масс.)	Розовый	Коричневый	Бежевый
Сердцевина			
Соединение А	10,00	10,00	10,00
Моногидрат лактозы (316, Fast-Flo®)	60,00	60,00	60,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH-102)	26,25	26,25	26,25
Кроскармеллоза натрия (Ac- di-sol®)	3,00	3,00	3,00
Стеарат магния	0,75	0,75	0,75
Итоговый состав	100	100	100
Оболочка			
Поливиниловый спирт	40,00	40,00	40,00
Макрогол/ПЭГ 3350	20,20	20,20	20,20
Тальк	14,80	14,80	14,80
Диоксид титана	24,60	12,13	22,99
Красный оксид железа	0,40	1,22	1,18
Желтый оксид железа	-	11,65	0,43
Черный оксид железа	-	-	1,40
Итоговый состав	100	100	100

Стабильность состава.

Таблетки покрывают оболочками, имеющими составы различных цветов на основе поливинилового спирта. (см. раздел, приведенный выше). Цветную оболочку наносят таким образом, чтобы получить увеличение массы относительно составов сердцевин в 4%. Для некоторых таблеток затем переходят к нанесению суспензии с получением прозрачной оболочки для достижения целевого увеличения массы в 1% (т.е. общего увеличения массы 5%). Таблетки помещают в камеры для испытания на стабильность с открытыми чашками в ускоренных температурно-влажностных условиях (40°C/75% RH (относительная влажность)) для оценивания изменений цвета.

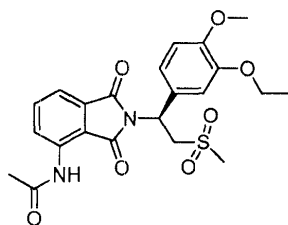
По истечении 24, 48 и 72 ч обесцвечивание таблеток не выявлено. Легкое потемнение/потускнение цвета наблюдается у таблеток с цветными и прозрачными оболочками через 72 ч. Результаты указывают на то, что составы, описанные в приведенном выше разделе, с прозрачной оболочкой или без таковой, имеют стабильность на достаточном уровне, в особенности в отношении изменений цвета.

Хотя в данном документе предоставлены примеры некоторых конкретных вариантов осуществления, специалистам в данной области, очевидно, будет ясно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации. Подразумевается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма для лечения заболевания или расстройства, где заболевание или расстройство представляет собой псориаз, артрит, дерматит, акне, дерматомиозит, язвенативный колит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, саркоидоз, увеит, розацеа или красный плоский лишай, содержащая:

(А) соединение А



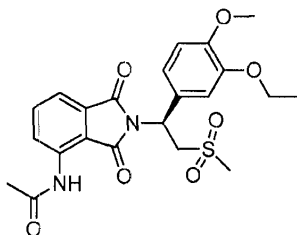
(A)

или его фармацевтически приемлемую соль в количестве приблизительно 5-25 мас.% относительно всей композиции; лактозу; целлюлозу; дезинтегрант и лубрикант; и

(В) оболочку, содержащую поливиниловый спирт.

2. Лекарственная форма по п.1, где лактоза присутствует в количестве приблизительно 20-85 мас.% относительно всей композиции.

3. Лекарственная форма по п.1, где целлюлоза присутствует в количестве приблизительно 10-50 мас.% относительно всей композиции.
4. Лекарственная форма по п.1, где дезинтегрант представляет собой кроскармеллозу.
5. Лекарственная форма по п.4, где кроскармеллоза присутствует в количестве приблизительно 2-8 мас.% относительно всей композиции.
6. Лекарственная форма по п.1, где лубрикант представляет собой стеарат магния.
7. Лекарственная форма по п.6, где стеарат магния присутствует в количестве приблизительно 0,25-5 мас.% относительно всей композиции.
8. Лекарственная форма по п.1, где оболочка содержит один или более дополнительных эксципиентов, где эксципиент представляет собой агент для нанесения оболочки, связывающее вещество, лубрикант, стабилизирующее вещество, пластификатор, адгезив, глидант, разбавитель, или их комбинацию.
9. Лекарственная форма по п.1, где поливиниловый спирт присутствует в количестве приблизительно 35-45 мас.% относительно общего состава оболочки.
10. Лекарственная форма по п.8, где эксципиент представляет собой полиэтиленгликоль.
11. Лекарственная форма по п.10, где полиэтиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 20-25 мас.% относительно общего состава оболочки.
12. Лекарственная форма по п.8, где эксципиент представляет собой тальк.
13. Лекарственная форма по п.12, где тальк присутствует в количестве приблизительно 10-15 мас.% относительно общего состава оболочки.
14. Лекарственная форма по п.8, где эксципиенты представляют собой один или более окрашивающих веществ.
15. Лекарственная форма по п.14, где окрашивающие вещества присутствуют в количестве приблизительно 25-30 мас.% относительно общего состава оболочки.
16. Таблетка для лечения заболевания или расстройства, где заболевание или расстройство представляет собой псориаз, артрит, дерматит, акне, дерматомиозит, язвенный колит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, саркоидоз, увеит, розацеа или красный плоский лишай, содержащая:
 - (A) композицию сердцевин, где композиция сердцевин содержит:
 - (i) соединение A



(A)

или его фармацевтически приемлемую соль в количестве приблизительно 10 мас.% относительно общей композиции сердцевин;

- (ii) лактозу в количестве приблизительно 60 мас.% относительно общей композиции сердцевин;
- (iii) микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 26,25 мас.% относительно общей композиции сердцевин;
- (iv) кроскармеллозу в количестве приблизительно 3 мас.% относительно общей композиции сердцевин и
- (v) стеарат магния в количестве приблизительно 0,75 мас.% относительно общей композиции сердцевин; и
- (B) оболочку, содержащую:
 - (i) поливиниловый спирт в количестве приблизительно 40 мас.% относительно общего состава оболочки;
 - (ii) полиэтиленгликоль в количестве приблизительно 20 мас.% относительно общего состава оболочки;
 - (iii) тальк в количестве приблизительно 15 мас.% относительно общего состава оболочки и
 - (iv) смесь окрашивающих веществ в количестве приблизительно 25 мас.% относительно общего состава оболочки.

17. Способ лечения, предупреждения или управления течением заболевания или расстройства, включающий введение пациенту лекарственной формы по п.1, где заболевание или расстройство представляет собой псориаз, артрит, дерматит, акне, дерматомиозит, язвенный колит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, саркоидоз, увеит, розацеа или красный плоский лишай.

18. Способ по п.17, где псориаз представляет собой бляшечный псориаз.

19. Способ по п.17, где артрит представляет собой псориатический артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит или острый подагрический артрит.

20. Способ по п.17, где дерматит представляет собой атопический дерматит или контактный дерматит.
21. Способ по п.17, где саркоидоз представляет собой хронический кожный саркоидоз.
22. Способ лечения, предупреждения или управления течением заболевания или расстройства, включающий введение пациенту таблетки по п.16, где заболевание или расстройство представляет собой псориаз, артрит, дерматит, акне, дерматомиозит, ulcerативный колит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, саркоидоз, увеит, розацеа или красный плоский лишай.
23. Способ по п.22, где псориаз представляет собой бляшечный псориаз.
24. Способ по п.22, где артрит представляет собой псориатический артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит или острый подагрический артрит.
25. Способ по п.22, где дерматит представляет собой атопический дерматит или контактный дерматит.
26. Способ по п.22, где саркоидоз представляет собой хронический кожный саркоидоз.

