



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104136003 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201280070694. 5

(22) 申请日 2012. 12. 26

(30) 优先权数据

61/580, 626 2011. 12. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/071623 2012. 12. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/101810 EN 2013. 07. 04

(71) 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 斯恩尼瓦斯·S·巴特

迈克尔·T·凯利

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 王思琪 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 9/28(2006. 01)

A61K 31/4035(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

权利要求书2页 说明书31页

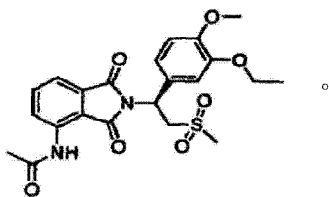
(54) 发明名称

(+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1, 3-二酮的制剂

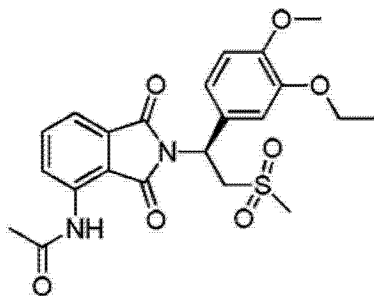
(57) 摘要

本文提供(+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1, 3-二酮或其药学上可接受的立体异构体、前药、盐、溶剂合物、水合物或包合物的药物组合物和单一单位剂型。还提供治疗、控制或预防各种疾病或病症的方法。该化合物被称为Apremilast, 并具有如下结构式:

(I)



1. 一种包含化合物 A 或其药学上可接受的盐、填充剂、崩解剂和润滑剂的药物组合物：



(A)。

2. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述式 (A) 化合物以占总组合物重量约 5% - 约 25 的量存在。

3. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述填充剂是乳糖。

4. 权利要求 3 的药物组合物,其中所述乳糖以占总组合物重量约 20% - 85% 的量存在。

5. 权利要求 3 的药物组合物,其中所述组合物还包含纤维素作为填充剂。

6. 权利要求 5 的药物组合物,其中所述纤维素以占总组合物重量约 10% - 约 50% 的量存在。

7. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述崩解剂是交联羧甲纤维素。

8. 权利要求 7 的药物组合物,其中所述交联羧甲纤维素以占总组合物重量约 2% - 约 8% 的量存在。

9. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

10. 权利要求 9 的药物组合物,其中所述硬脂酸镁以占总组合物约 0.25% - 约 5% 的量存在。

11. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述组合物用包衣配方包衣。

12. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述包衣配方包含一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂是包衣剂、粘合剂、润滑剂、稳定剂、增塑剂、胶粘剂、助流剂、稀释剂或其组合。

13. 权利要求 12 的药物组合物,其中所述赋形剂是聚乙烯醇。

14. 权利要求 13 的药物组合物,其中所述聚乙烯醇以占总包衣配方重量约 35% - 约 45% 的量存在。

15. 权利要求 12 的药物组合物,其中所述赋形剂是聚乙二醇。

16. 权利要求 15 的药物组合物,其中所述聚乙二醇以占总包衣配方重量约 20% - 约 25% 的量存在。

17. 权利要求 12 的药物组合物,其中所述赋形剂是滑石粉。

18. 权利要求 17 的药物组合物,其中所述滑石粉以占总包衣配方重量约 10% - 约 15% 的量存在。

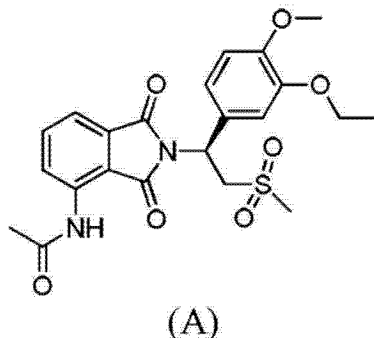
19. 权利要求 12 的药物组合物,其中所述赋形剂是一种或多种着色剂。

20. 权利要求 19 的药物组合物,其中所述着色剂以占总包衣配方重量约 25% - 约 30% 的量存在。

21. 一种片剂,其包含：

(A) 片芯组合物,其中所述片芯组合物包含：

(i) 化合物 A,



或其药学上可接受的盐,其量占总片芯组合物重量约 10% ;

(ii) 量为占总片芯组合物重量约 60% 的乳糖 ;

(iii) 量为占总片芯组合物重量约 26.25% 的微晶纤维素 ;

(iv) 量为占总片芯组合物重量约 3% 的交联羧甲纤维素 ;和

(v) 量为占总片芯组合物重量约 0.75% 的硬脂酸镁 ;和

(B) 包衣配方,其中包衣配方包含 :

(i) 量为占总包衣配方重量约 40% 的聚乙烯醇 ;

(ii) 量为占总包衣配方重量约 20% 的聚乙二醇 ;

(iii) 量为占总包衣配方重量约 15% 的滑石粉 ;和

(iv) 量为占总包衣配方重量约 25% 的着色剂的混合物。

22. 一种治疗、预防或控制疾病或病症的方法,所述方法包括给予患者权利要求 1 的药物组合物,其中所述疾病或病症是银屑病、关节炎、皮炎、痤疮、皮炎、溃疡性结肠炎、贝切特病、克罗恩病、结节病、葡萄膜炎、酒渣鼻或扁平苔癣。

23. 权利要求 22 的方法,其中所述银屑病是斑块状银屑病。

24. 权利要求 22 的方法,其中所述关节炎是银屑病性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎或急性痛风性关节炎。

25. 权利要求 22 的方法,其中所述皮炎是特应性皮炎或接触性皮炎。

26. 权利要求 22 的方法,其中所述结节病是慢性皮肤结节病。

27. 一种治疗、预防或控制疾病或病症的方法,所述方法包括给予患者权利要求 21 的药物组合物,其中所述疾病或病症是银屑病、关节炎、皮炎、痤疮、皮炎、溃疡性结肠炎、贝切特病、克罗恩病、结节病、葡萄膜炎、酒渣鼻或扁平苔癣。

28. 权利要求 27 的方法,其中所述银屑病是斑块状银屑病。

29. 权利要求 27 的方法,其中所述关节炎是银屑病性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎或急性痛风性关节炎。

30. 权利要求 27 的方法,其中所述皮炎是特应性皮炎或接触性皮炎。

31. 权利要求 27 的方法,其中所述结节病是慢性皮肤结节病。

(+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1,3-二酮的制剂

1. 发明领域

[0001] 本文提供 (+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1,3-二酮的制剂和剂型。本文还提供使用所述制剂和剂型的方法。

[0002] 2. 发明背景

[0003] 药物通常作为与一种或多种其它作用剂组合的制剂的一部分给予,所述其它作用剂起各式各样的和专门的药物功能的作用。可通过选择性地使用药用赋形剂来制备各种类型的剂型。由于药用赋形剂具有各种功能,并以许多不同的方式例如增溶、稀释、增稠、稳定、防腐、着色、调味等,对药物制剂产生影响。在配制活性药物时通常要考虑的性质包括生物利用度、易于生产、易于给药和剂型的稳定性。由于待配制的活性药物的不同性质,因此剂型通常需要为活性药物专门设计的药用赋形剂以实现有利的生理和药学性质。

[0004] (+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1,3-二酮(“化合物A”)是在临床研发中具有抗炎活性以治疗各种慢性炎症病况的化合物。从药理学上看,化合物A通过抑制IV型磷酸二酯酶(PDE4)阻断环腺苷酸(cAMP)的降解,导致PDE4表达细胞(包括单核细胞、T细胞和嗜中性粒细胞)中cAMP增加。使用来自U937人单核细胞的纯化的PDE4酶的酶测定数据表明化合物A的PDE4 IC₅₀为约74 nM。化合物A及其合成方法描述于例如美国专利号6,962,940,所述专利的公开内容通过引用以其整体结合到本文中。

[0005] 由于其多样化的药理性质,化合物A可用于治疗、预防和/或控制各种疾病或病症。因此,需要具有有利的生理和药学性质的化合物A的剂型。

[0006] 3. 发明概述

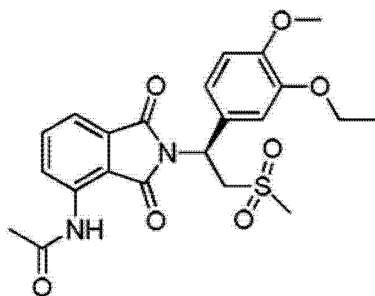
[0007] 本文提供 (+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1,3-二酮(“化合物A”)或其药学上可接受的前药、盐、溶剂合物、水合物或包合物的药物剂型。本文还提供在本文所述剂型中使用化合物A或其药学上可接受的立体异构体、前药、盐、溶剂合物、水合物或包合物治疗、控制或预防例如但不限于以下疾病和病况的方法:癌症、疼痛、黄斑变性、皮肤病、肺部病症、石棉相关病症、寄生物病、免疫缺陷病症、CNS病症、CNS损伤、动脉粥样硬化、睡眠障碍、血红蛋白病、贫血、炎症性疾病、自身免疫性疾病、病毒性疾病、遗传性疾病、变应性疾病、细菌性疾病、新生血管性眼病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病和发红。

[0008] 4. 发明详述

[0009] 4.1 定义

[0010] 本文所用术语“化合物A”是指对映异构体纯的2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1,3-二酮。虽不受理论限制,但认为化合物A是(+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1,3-二酮,其具有以下结构:

[0011]



化合物 A

[0012] 如本文所用且除非另有说明, 否则是“基本不含”某一化合物的组合物意指组合物含有小于约 20% 重量、更优选小于约 10% 重量、甚至更优选小于约 5% 重量、最优选小于约 3% 重量的化合物。

[0013] 如本文所用且除非另有说明, 否则术语“立体异构体纯的”意指包含化合物的一种立体异构体并且基本不含该化合物的其它立体异构体的组合物。例如, 具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物将基本不含化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物将基本不含化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构体纯的化合物包含大于约 80% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 20% 重量的该化合物的其它立体异构体, 更优选大于约 90% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 10% 重量的该化合物的其它立体异构体, 甚至更优选大于约 95% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 5% 重量的该化合物的其它立体异构体, 最优选大于约 97% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 3% 重量的该化合物的其它立体异构体。

[0014] 如本文所用且除非另有说明, 否则术语“对映异构体纯的”意指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物。

[0015] 如本文所用, 除非另有说明, 否则术语“药学上可接受的盐”包括但不限于本文提供的化合物的酸性或碱性部分的盐。碱性部分能够与不同的无机酸和有机酸形成各种各样的盐。可用于制备这类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐 (即含有药理学上可接受的阴离子的盐) 的酸是形成无毒酸加成盐的酸。合适的有机酸包括但不限于马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、乙酸、甲酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、油酸、单宁酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸、葡萄糖酸、glucaronic、糖酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或双羟萘酸 (即 1, 1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸))。合适的无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸或硝酸。除上文提及的酸以外, 包括胺部分的化合物可与不同的氨基酸形成药学上可接受的盐。性质上是酸性的化学部分能够与不同的药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这类盐的实例为碱金属或碱土金属盐, 特别为钙、镁、钠、锂、锌、钾或铁盐。

[0016] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“溶剂合物”意指还包括化学计算量或非化学计算量的通过非共价分子间力结合的溶剂的本文提供的化合物或其盐。当溶剂是水时, 溶剂合物是水合物。

[0017] 如本文所用且除非另有说明, 否则术语“前药”意指可以在生理条件下 (体外或体内) 水解、氧化或以其他方式反应以提供化合物的该化合物的衍生物。前药的实例包括但不限于包括可生物水解部分的沙利度胺的衍生物, 可生物水解部分例如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰胺

和可生物水解的磷酸酯类似物。前药的其它实例包括包括 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{ONO}$ 或 $-\text{ONO}_2$ 部分的沙利度胺的衍生物。

[0018] 如本文所用且除非另有说明, 否则术语“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰胺”、“可生物水解的磷酸酯”分别意指以下化合物的氨基甲酸酯、碳酸酯、酰胺或磷酸酯: 1) 不干扰化合物的生物活性但是赋予该化合物体内有利的性质, 例如摄取、作用持续时间或作用开始时间; 或 2) 没有生物活性但体内转化成生物活性化合物。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括但不限于低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟基烷基胺、杂环和杂芳族胺和聚醚胺。

[0019] 如本文所用且除非另有说明, 否则术语“可生物水解的酯”意指以下化合物的酯: 1) 不干扰化合物的生物活性但是赋予化合物体内有利的性质, 例如摄取、作用持续时间或作用开始时间; 或 2) 没有生物活性但体内转化成生物活性化合物。可生物水解的酯的实例包括但不限于低级烷基酯、烷氨基酰氧基酯、烷基酰氨基烷基酯和胆碱酯。

[0020] 如本文所用且除非另有说明, 否则术语“可生物水解的酰胺”意指以下化合物的酰胺: 1) 不干扰化合物的生物活性但是赋予化合物体内有利的性质, 例如摄取、作用持续时间或作用开始时间; 或 2) 没有生物活性但体内转化成生物活性化合物。可生物水解的酰胺的实例包括但不限于低级烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。

[0021] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“治疗”预期在患者患有特定的疾病或病症期间发生的作用, 其减轻疾病或病症的严重程度或症状, 或者延迟或减缓疾病或病症的进展或症状。

[0022] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“预防”是指预防疾病或病症或其一个或多个症状的发作、复发或传播。术语“预防”预期在患者开始罹患特定疾病或病症之前的作用, 其抑制或减轻疾病或病症的严重程度。

[0023] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“控制”包括预防已患有疾病或病症的患者的特定疾病或病症复发, 和 / 或延长患有疾病或病症的患者保持缓解的时间。术语包括该术语包括调节疾病或病症的阈值、发展和 / 或持续时间, 或改变患者对疾病或病症起反应的方式。

[0024] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“约”当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比联用时, 意指本领域普通技术人员公认的提供药理作用的剂量、量或重量百分比, 所述药理作用相当于自所包括的特定剂量、量或重量百分比获得的药理作用。具体而言, 术语“约”预期所包括的特定剂量、量或重量百分比的 30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.5% 或 0.25% 内的剂量、量或重量百分比。

[0025] 如本文所用, 且除非另有说明, 否则术语“稳定的”当与制剂或剂型联用时, 意指制剂或剂型的活性成分保持溶解持续特定的时间量, 不会显著降解或聚集或变得被另外修饰 (例如通过物理方法例如目测或分析方法例如 HPLC 测定)。

[0026] 4.2 制剂和剂型

[0027] 本文提供 (+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-4-乙酰氨基异二氢吡啶-1,3-二酮 (化合物 A) 或其药学上可接受的前药、盐、溶剂合物、水合物或包合物的药物制剂和剂型。在某些实施方案中, 剂型适于口服给予患者。在其它实施方

案中,本文提供的制剂和剂型显示有利的物理和 / 或药理性质。所述性质包括但不限于快速崩解、脆碎度低、易于测定、含量均匀度、制造的流动性、溶出度和生物利用度和 / 或稳定性。本文还提供包含本文提供的药物制剂和剂型的药盒。本文还提供治疗、控制和 / 或预防疾病或病况的方法,所述方法包括给予有需要的患者本文提供的药物制剂或剂型。

[0028] 在某些实施方案中,本文提供的制剂和剂型适于口服给药,特别是片剂的形式。在某些实施方案中,制剂和剂型包含含有活性成分的片芯和无功能的薄膜包衣。

[0029] 在一个实施方案中,本文提供包含化合物 A 的片芯配方。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 0.5% - 约 30%、约 1% - 约 25%、约 5% - 约 25%、约 5% - 约 20%、约 10% - 约 15% 或约 5% - 15% 的化合物 A。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 1%、5%、10%、15%、20% 或 25% 的化合物 A。在一个具体的实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 10% 的化合物 A。

[0030] 在一个实施方案中,包含化合物 A 的片芯配方还包含一种或多种填充剂、崩解剂和 / 或润滑剂。

[0031] 在一个实施方案中,填充剂是乳糖。在一个具体的实施方案中,填充剂是乳糖一水合物 (例如 Fast-Flo®)。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 20% - 约 85%、约 30% - 约 75%、约 40% - 约 70% 或约 50% - 约 65% 的乳糖。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 85% 的乳糖。在一个具体的实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 60% 的乳糖。

[0032] 在一个实施方案中,填充剂是纤维素。在一个具体的实施方案中,填充剂是微晶纤维素 (例如 Avicel®)。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 5% - 约 60%、约 10% - 约 50%、约 15% - 约 40%、约 20% - 约 30% 或约 25% - 约 30% 的纤维素。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45% 和 50% 的纤维素。在一个具体的实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 26.25% 的纤维素。

[0033] 在一个实施方案中,本文提供的制剂或剂型可含有两种或更多种填充剂。

[0034] 在一个实施方案中,崩解剂是交联羧甲纤维素。在一个具体的实施方案中,崩解剂是交联羧甲纤维素钠 (例如 Ac-di-sol®)。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 0.1% - 约 10%、约 0.5% - 约 8%、约 1% - 约 5% 或约 2% - 约 8% 的交联羧甲纤维素。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7% 或 8% 的交联羧甲纤维素。在一个具体的实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 3% 的交联羧甲纤维素。

[0035] 在一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 0.1% - 约 5%、约 0.25% - 约 5%、约 0.3% - 约 2%、约 0.5% - 约 1% 或约 0.5% - 约 2% 的硬脂酸镁。在一个实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4% 或 5% 的硬脂酸镁。在一个具体的实施方案中,片芯配方包含量为占总片芯组合物重量约 % 的硬脂酸镁。

[0036] 在一个实施方案中,本文提供包括以下的片芯配方:量为占总片芯组合物重量约

10%的化合物A；量为占总片芯组合物重量约60%的乳糖；量为占总片芯组合物重量约26.25%的微晶纤维素；量为占总片芯组合物重量约3%的交联羧甲基纤维素和量为占总片芯组合物重量约0.75%的硬脂酸镁。

[0037] 虽不受特殊理论的限制,但是常在片剂中观察到变色(例如褪色)。当制剂中使用的较低分子量原料在较高温度和湿度条件下扩散到表面时引起这种现象,称为晕染效应(blooming effect)。例如,通常在薄膜包衣材料中用作增塑剂的赋形剂例如中链甘油三酯,可迁移或扩散到片剂表面引起变色。然而,当制剂中使用较低分子量原料时,不总是观察到这种现象,即较低分子量原料的存在可能引起或不引起晕染效应。已发现特殊的较低分子量原料与制剂的其它成分的相互作用,以及较低分子量原料和其它成分的实际量在评价具体制剂就颜色或外表而言是否会显示不稳定性时是关键。

[0038] 因此,在某些实施方案中,本文提供的制剂或剂型不包含可扩散到组合物表面的较低分子量赋形剂。在其它实施方案中,本文提供的口服制剂或剂型包含较低分子量赋形剂,但量不引发晕染效应。在其它实施方案中,在其它赋形剂以在与所得制剂或剂型联用时观察不到晕染效应的方式存在下,本文提供的口服制剂或剂型包含较低分子量赋形剂。因此,本文提供的制剂和剂型显示稳定性改进,特别就颜色或外表而言。

[0039] 在一个实施方案中,本文提供用于片剂包衣的配方。在一个实施方案中,这类配方不包含中链甘油三酯。在这类实施方案中,配方可含有其它各种赋形剂例如但不限于包衣剂、粘合剂、润滑剂、稳定剂、增塑剂、胶粘剂、助流剂和/或稀释剂。在某些实施方案中,本文提供的包衣配方任选含有着色剂。这些赋形剂是本领域众所周知的。

[0040] 在一个实施方案中,本文提供不包含中链甘油三酯的包衣配方。

[0041] 在其中包衣配方不含中链甘油三酯的一个实施方案中,赋形剂是聚葡萄糖。在一个具体的实施方案中,聚葡萄糖(polydextrose)是聚葡萄糖FCC。在一个实施方案中,聚葡萄糖(polydexrose)以占总包衣配方重量约10%—约60%、约15%—约50%、约20%—约40%或约25%—约30%的量存在。在另一个实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%或30%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约26%的量存在。

[0042] 在该实施方案的一个方面,赋形剂是羟丙甲纤维素。在一个具体的实施方案中,赋形剂是羟丙甲纤维素15cP。在一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约10%—约60%、约15%—约50%、约25%—约40%或约30%—约35%的量存在。在另一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%、30%或35%的量存在。在一个具体的实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约31%的量存在。

[0043] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是滑石粉。在一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约0.1%—约25%、约1%—约20%、约3%—约15%或约5%—约10%的量存在。在另一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约1%、2%、3%、4%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的量存在。在一个具体的实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约7%的量存在。

[0044] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是麦芽糖糊精。在一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约0.1%—约25%、约1%—约20%、约3%—约15%或约5%—约

10%的量存在。在另一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约1%、2%、3%、4%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的量存在。在一个具体的实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约5%的量存在。

[0045] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是一种或多种着色剂,其可用于区分含有不同量的活性成分的剂型。着色剂的实例包括但不限于氧化铁(例如氧化铁红、氧化铁黄、氧化铁黑)和二氧化钛。可将合适的着色剂混合以获得所需的包衣配方的颜色。在某些实施方案中,两种或更多种着色剂可用于包衣配方中。在一个实施方案中,着色剂包含二氧化钛和氧化铁红。在另一个实施方案中,着色剂包含二氧化钛、氧化铁红和氧化铁黄。在另一个实施方案中,着色剂包含二氧化钛、氧化铁红、氧化铁黄和氧化铁黑。

[0046] 在该实施方案的另一个方面,着色剂以占总包衣配方重量约10% - 约60%、约15% - 约50%、约20% - 约40%或约25% - 约35%的量存在。在另一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%、30%或35%的量存在。在一个具体的实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约31%的量存在。

[0047] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含以下的包衣配方:量为占总包衣配方重量约26%的聚葡萄糖;量为占总包衣配方重量约31%的羟丙甲纤维素;量为占总包衣配方重量约7%的滑石粉;量为占总包衣配方重量约5%的麦芽糖糊精和量为占总包衣配方重量约31%的着色剂的混合物。

[0048] 在其中包衣配方不含中链甘油三酯的另一个实施方案中,赋形剂是聚葡萄糖。在一个具体的实施方案中,聚葡萄糖是聚葡萄糖 FCC。在一个实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约10% - 约60%、约15% - 约50%、约20% - 约40%或约25% - 约30%的量存在。在另一个实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%或30%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约26%的量存在。

[0049] 在该实施方案的一个方面,赋形剂是羟丙甲纤维素。在一个具体的实施方案中,赋形剂是羟丙甲纤维素 15cP。在一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约10% - 约60%、约15% - 约50%、约25% - 约40%或约30% - 约35%的量存在。在另一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%、30%或35%的量存在。在一个具体的实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约31%的量存在。

[0050] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是滑石粉。在一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约0.1% - 约25%、约1% - 约20%、约3% - 约15%或约5% - 约10%的量存在。在另一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约1%、2%、3%、4%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的量存在。在一个具体的实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约7%的量存在。

[0051] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是麦芽糖糊精。在一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约0.1% - 约25%、约1% - 约20%、约3% - 约15%或约5% - 约10%的量存在。在另一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约1%、2%、3%、4%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的量存在。在一个具体的实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约5%的量存在。

[0052] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是三醋精。在一个实施方案中,三醋精以占总包衣配方重量约 0.1% - 约 20%、约 0.5% - 约 25%、约 1% - 约 10%或约 1% - 约 5%的量存在。在另一个实施方案中,三醋精以占总包衣配方重量约 1%、2%、3%、4%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或 10%的量存在。在一个具体的实施方案中,三醋精以占总包衣配方重量约 4%的量存在。

[0053] 在该实施方案的另一个方面,着色剂以占总包衣配方重量约 10% - 约 60%、约 15% - 约 50%、约 20% - 约 40%或约 25% - 约 30%的量存在。在另一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 5%、10%、15%、20%、25%或 30%的量存在。在一个具体的实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 27%的量存在。

[0054] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含以下的包衣配方:量为占总包衣配方重量约 26%的聚葡萄糖;量为占总包衣配方重量约 31%的羟丙甲纤维素;量为占总包衣配方重量约 7%的滑石粉;量为占总包衣配方重量约 5%的麦芽糖糊精;量为占总包衣配方重量约 4%的三醋精和量为占总包衣配方重量约 27%的着色剂的混合物。

[0055] 在其中包衣配方不含中链甘油三酯的另一个实施方案中,赋形剂是聚乙烯醇。在一个实施方案中,聚乙烯醇以占总包衣配方重量约 20% - 约 75%、约 25% - 约 65%、约 30% - 约 55%或约 35% - 约 45%的量存在。在另一个实施方案中,聚乙烯醇以占总包衣配方重量约 10%、20%、30%、40%、50%或 60%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚乙烯醇以占总包衣配方重量约 40%的量存在。

[0056] 在该实施方案的一个方面,赋形剂是聚乙二醇。在一个具体的实施方案中,赋形剂是聚乙二醇 3350。在一个实施方案中,聚乙二醇以占总包衣配方重量约 5% - 约 50%、约 10% - 约 40%、约 15% - 约 30%或约 20% - 约 25%的量存在。在另一个实施方案中,聚乙二醇以占总包衣配方重量约 10%、20%、30%、40%或 50%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚乙二醇以占总包衣配方重量约 20% (例如 20.2%) 的量存在。

[0057] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是滑石粉。在一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 1% - 约 30%、约 3% - 约 25%、约 5% - 约 20%或约 10% - 约 15%的量存在。在另一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 1%、5%、10%、15%、20%、25%或 30%的量存在。在一个具体的实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 15% (例如 14.8%) 的量存在。

[0058] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是一种或多种着色剂。在一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 10% - 约 60%、约 15% - 约 50%、约 20% - 约 40%或约 25% - 约 30%的量存在。在另一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 5%、10%、15%、20%、25%或 30%的量存在。在一个具体的实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 25%的量存在。

[0059] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含以下的包衣配方:量为占总包衣配方重量约 40%的聚乙烯醇;量为占总包衣配方重量约 20%的聚乙二醇;量为占总包衣配方重量约 15%的滑石粉和量为占总包衣配方重量约 25%的着色剂的混合物。

[0060] 在其中包衣配方不含中链甘油三酯的另一个实施方案中,赋形剂是乳糖。在一个实施方案中,乳糖以占总包衣配方重量约 10% - 约 60%、约 20% - 约 50%、约 25% - 约 40%或约 30% - 约 35%的量存在。在另一个实施方案中,乳糖以占总包衣配方重量约 5%、

15%、25%、35%、45%、55%或65%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚乙烯醇以占总包衣配方重量约33%的量存在。

[0061] 在该实施方案的一个方面,赋形剂是羟丙甲纤维素。在一个具体的实施方案中,赋形剂是羟丙甲纤维素6cP。在一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约10%–约60%、约15%–约50%、约25%–约40%或约30%–约35%的量存在。在另一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%、30%或35%的量存在。在一个具体的实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约31%的量存在。

[0062] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是聚乙二醇。在一个具体的实施方案中,赋形剂是聚乙二醇3350。在一个实施方案中,聚乙二醇以占总包衣配方重量约0.1%–约20%、约0.3%–约10%、约0.5%–约15%或约1%–约5%的量存在。在另一个实施方案中,聚乙二醇以占总包衣配方重量约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚乙二醇以占总包衣配方重量约5%的量存在。

[0063] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是三醋精。在一个实施方案中,三醋精以占总包衣配方重量约0.1%–约20%、约0.5%–约25%、约1%–约10%或约1%–约5%的量存在。在另一个实施方案中,三醋精以占总包衣配方重量约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的量存在。在一个具体的实施方案中,三醋精以占总包衣配方重量约4%的量存在。

[0064] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是一种或多种着色剂。在一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约10%–约60%、约15%–约50%、约20%–约40%或约25%–约30%的量存在。在另一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%或30%的量存在。在一个具体的实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约27%的量存在。

[0065] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含以下的包衣配方:量为占总包衣配方重量约33%的乳糖;量为占总包衣配方重量约31%的羟丙甲纤维素;量为占总包衣配方重量约5%的聚乙二醇;量为占总包衣配方重量约4%的三醋精和以包衣配方的总重量计量为约27%的着色剂的混合物。

[0066] 在其它实施方案中,本文提供包衣配方,其含有中链甘油三酯和其它赋形剂,却不引起晕染效应,例如储存时颜色或外观改变。

[0067] 在其中包衣配方含有中链甘油三酯的一个实施方案中,中链甘油三酯以占总包衣配方重量约0.1–约15%、约0.5–约10%、约1%–约5%或约1%–3%的量存在。在另一个实施方案中,中链甘油三酯以占总包衣配方重量约0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%的量存在。在一个具体的实施方案中,中链甘油三酯以占总包衣配方重量约2%的量存在。

[0068] 在该实施方案的一个方面,另一种赋形剂是聚葡萄糖。在一个实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约10%–约60%、约15%–约50%、约20%–约40%或约25%–约30%的量存在。在另一个实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约5%、10%、15%、20%、25%或30%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约26%的量存在。

[0069] 在该实施方案的另一个方面,另一种赋形剂是羟丙甲纤维素。在一个具体的实施方案中,羟丙甲纤维素是羟丙甲纤维素 15cP。在一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约 10% - 约 60%、约 15% - 约 50%、约 25% - 约 40%或约 30% - 约 35%的量存在。在另一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约 5%、10%、15%、20%、25%、30%或 35%的量存在。在一个具体的实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约 31%的量存在。

[0070] 在该实施方案的另一个方面,另一种赋形剂是滑石粉。在一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 1% - 约 20%、约 3% - 约 15%、约 5% - 约 10%或约 5% - 约 10%的量存在。在另一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 1%、5%、10%、15%或 20%的量存在。在一个具体的实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 7%的量存在。

[0071] 在该实施方案的另一个方面,另一种赋形剂是麦芽糖糊精。在一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约 0.1% - 约 20%、约 0.5% - 约 25%、约 1% - 约 10%或约 1% - 约 5%的量存在。在另一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或 10%的量存在。在一个具体的实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约 5%的量存在。

[0072] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是一种或多种着色剂。在一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 10% - 约 60%、约 15% - 约 50%、约 20% - 约 40%或约 25% - 约 30%的量存在。在另一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 5%、10%、15%、20%、25%或 30%的量存在。在一个具体的实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 29%的量存在。

[0073] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含以下的包衣配方:量为占总包衣配方重量约 26%的聚葡萄糖;量为占总包衣配方重量约 31%的羟丙甲纤维素;量为占总包衣配方重量约 7%的滑石粉;量为占总包衣配方重量约 5%的麦芽糖糊精;量为占总包衣配方重量约 2%的中链甘油三酯和量为占总包衣配方重量约 29%的着色剂的混合物。

[0074] 在其中包衣配方含有中链甘油三酯的另一个实施方案中,中链甘油三酯以占总包衣配方重量约 0.1 - 约 15%、约 0.5 - 约 10%、约 1% - 约 5%或约 1% - 3%的量存在。在另一个实施方案中,中链甘油三酯以占总包衣配方重量约 0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或 5%的量存在。在一个具体的实施方案中,中链甘油三酯以占总包衣配方重量约 4%的量存在。

[0075] 在该实施方案的一个方面,另一种赋形剂是聚葡萄糖。在一个实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约 1% - 约 40%、约 5% - 约 30%、约 10% - 约 20%或约 10% - 约 15%的量存在。在另一个实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约 5%、10%、15%、20%、25%或 30%的量存在。在一个具体的实施方案中,聚葡萄糖以占总包衣配方重量约 13%的量存在。

[0076] 在该实施方案的另一个方面,另一种赋形剂是羟丙甲纤维素。在一个具体的实施方案中,羟丙甲纤维素是羟丙甲纤维素 15cP。在一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约 10% - 约 65%、约 20% - 约 60%、约 25% - 约 50%或约 35% - 约 45%的量存在。在另一个实施方案中,羟丙甲纤维素以占总包衣配方重量约 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或 60%的量存在。在一个具体的实施方案中,羟丙甲纤维

素以占总包衣配方重量约 44% 的量存在。

[0077] 在该实施方案的另一个方面,另一种赋形剂是滑石粉。在一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 1% - 约 20%、约 3% - 约 15%、约 5% - 约 10% 或约 5% - 约 10% 的量存在。在另一个实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 1%、5%、10%、15% 或 20% 的量存在。在一个具体的实施方案中,滑石粉以占总包衣配方重量约 7% 的量存在。

[0078] 在该实施方案的另一个方面,另一种赋形剂是麦芽糖糊精。在一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约 0.1% - 约 20%、约 0.5% - 约 25%、约 1% - 约 10% 或约 1% - 约 5% 的量存在。在另一个实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9% 或 10% 的量存在。在一个具体的实施方案中,麦芽糖糊精以占总包衣配方重量约 5% 的量存在。

[0079] 在该实施方案的另一个方面,赋形剂是一种或多种着色剂。在一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 10% - 约 60%、约 15% - 约 50%、约 20% - 约 40% 或约 25% - 约 30% 的量存在。在另一个实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 5%、10%、15%、20%、25% 或 30% 的量存在。在一个具体的实施方案中,着色剂以占总包衣配方重量约 27% 的量存在。

[0080] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含以下的包衣配方:量为占总包衣配方重量约 13% 的聚葡萄糖;量为占总包衣配方重量约 44% 的羟丙甲纤维素;量为占总包衣配方重量约 7% 的滑石粉;量为占总包衣配方重量约 5% 的麦芽糖糊精;量为占总包衣配方重量约 4% 的中链甘油三酯和以包衣配方的总重量计为约 27% 的着色剂的混合物。

[0081] 可以使用本文提供的片芯配方和包衣配方的任何组合。

[0082] 在一个实施方案中,本文提供包含化合物 A 或其药学上可接受的盐、填充剂、崩解剂和润滑剂的制剂,其中化合物 A 以占总组合物重量约 5% - 约 25% 的量存在。在该实施方案的一个方面,填充剂是乳糖,且以总组合物重量约 20% - 85% 的量存在。在该实施方案的另一个方面,组合物还包含纤维素作为填充剂,且以占总组合物重量约 10% - 约 50% 的量存在。在该实施方案的另一个方面,崩解剂是交联羧甲纤维素,且以占总组合物重量约 2% - 约 8% 的量存在。在该实施方案的另一个方面,润滑剂是硬脂酸镁,且以约 0.25% - 约 5% 的总组合物的量存在。

[0083] 在一个实施方案中,药物组合物用包衣配方包衣,其中包衣配方包含一种或多种赋形剂,其中赋形剂是聚乙烯醇,且以占总包衣配方重量约 35% - 约 45% 的量存在。在另一个实施方案中,赋形剂是聚乙二醇,以占总包衣配方重量约 20% - 约 25% 的量存在。在另一个实施方案中,赋形剂是滑石粉,且以占总包衣配方重量约 10% - 约 15% 的量存在。在另一个实施方案中,赋形剂是一种或多种着色剂,以占总包衣配方重量约 25% - 约 30% 的量存在。

[0084] 在一个具体的实施方案中,本文提供包含以下的制剂:(1) 化合物 A 或其药学上可接受的盐;其量占总组合物重量约 5% - 约 25%;(2) 量为占总组合物重量计约 20% - 85% 的乳糖;(3) 量为占总组合物重量计约 10% - 约 50% 的纤维素;(4) 量为占总组合物重量计约 2% - 约 8% 的交联羧甲纤维素;和 (5) 量为约 0.25% - 约 5% 的总组合物的硬脂酸镁。

[0085] 在一个具体的实施方案中,药物组合物用包衣配方包衣,其中包衣配方包含:(1) 量为占总包衣配方重量约 35% - 约 45% 的聚乙烯醇;和 / 或 (2) 量为占总包衣配方重量约

20% - 约 25% 的聚乙二醇 ; 和 / 或 (3) 量为占总包衣配方重量约 10% - 约 15% 的滑石粉 ; 和 / 或 (4) 量为占总包衣配方重量约 25% - 约 30% 的一种或多种着色剂。

[0086] 在一个具体的实施方案中, 本文提供化合物 A 的制剂, 其中片芯配方包含 :

[0087] 量为占总片芯组合物重量约 10% 的化合物 A ; 量为占总片芯组合物重量约 60% 的乳糖 ; 量为占总片芯组合物重量约 26.25% 的微晶纤维素 ; 量为占总片芯组合物重量约 3% 的交联羧甲纤维素 ; 和量为占总片芯组合物重量约 0.75% 的硬脂酸镁 ; 和

[0088] 包衣配方包含 :

[0089] 量为占总包衣配方重量约 40% 的聚乙烯醇 ; 量为占总包衣配方重量约 20% 的聚乙二醇 ; 量为占总包衣配方重量约 15% 的滑石粉和量为占总包衣配方重量约 25% 的着色剂的混合物。

[0090] 本文提供的药物组合物和制剂可作为独立剂型提供。虽然优选的口服剂量单位形式呈片剂的形式, 也可采用其它的剂型形式。例如, 可使用与其它的剂型形式例如胶囊剂或囊片剂组合的片芯配方。在某些实施方案中, 制剂呈片剂的形式。

[0091] 在某些实施方案中, 因为通常以小于 100% 的纯度获得化合物 A 或其药学上可接受的前药、盐、溶剂合物或包合物, 因此本文提供的制剂和剂型可定义为包含量为提供规定量的 100% 纯的化合物 A 的效能的化合物 A 或其药学上可接受的前药、盐、溶剂合物或包合物的组合物、制剂或剂型。

[0092] 在某些实施方案中, 本文提供包括活性成分的无水药物组合物和剂型, 因为水可促进某些化合物降解。例如, 添加水 (例如 5%) 作为模拟存放期 (即长期储存) 的手段以测定例如制剂随时间变化的特性 (例如存放期或稳定性) 在制药领域被广泛接受。参见例如 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第 2 版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第 379-80 页。实际上, 水和热均加快降解。因此, 水对制剂的作用可有具有重要意义, 因为水分和 / 或湿度是在生产、处理、包装、储存、装运和使用制剂期间常常遇到的。

[0093] 应制备和储存无水药物组合物以保持无水性质。因此, 在某些实施方案中, 无水组合物使用已知防止暴露于水的材料包装, 使得它们装入合适的配方药盒 (formulary kit) 中。合适的包装的实例包括但不限于密封的箔、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和条状包装。

[0094] 在这一方面, 还提供通过在水或低水分 / 湿度条件下将活性成分和赋形剂混合来制备包括活性成分的固体药物制剂的方法, 其中所述成分基本不含水。该方法还可包括在低水分条件下包装无水或不吸湿的固体制剂。通过采用所述条件, 与水接触的危险降低, 并可防止或大大降低活性成分的降解。

[0095] 4.1.1. 第二活性剂

[0096] 在某些实施方案中, 本文提供化合物 A 或其药学上可接受的前药、盐、溶剂合物或包合物的组合物和剂型, 其还可包含一种或多种第二活性成分。某些组合可在特定类型的疾病或病症及与所述疾病或病症有关的病况和症状的治疗中协同起作用。化合物 A 或其药学上可接受的前药、盐、溶剂合物或包合物还可起减轻与某些第二活性剂有关的不良反应的作用, 反之亦然。

[0097] 可纳入本文提供的制剂和剂型的具体的第二活性化合物随待治疗、预防或控制的

具体适应症而变化。

[0098] 例如,对于癌症的治疗、预防或控制,第二活性剂包括但不限于:司马沙尼、环孢菌素、依那西普、多西环素、硼替佐米(bortezomib)、阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、醋酸阿美萘醌、安吡啶、阿那曲唑、安曲霉素、天冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德、比折来新、硫酸博来霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素 C、卡鲁唑酮、卡醋酸、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、塞来考昔、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克立那托、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎呱宁、甲磺酸地扎呱宁、地吡酮、多西他赛、多柔比星、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、枸橼酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、etoprine、盐酸法萘唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷唑酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、异丙铂、伊立替康、盐酸伊立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮丙立德、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索萘醌、马索罗酚、美登素、盐酸氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、美诺立尔、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啶、美妥替哌、米丁度胺、米托卡星、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托萘醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、奈莫司汀、硫酸培洛霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗萘醌、普卡霉素、普洛美坦、吡吩姆钠、紫菜霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、噻罗霉素、盐酸噻罗霉素、吡唑呋林、利波腺苷、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑霉素、链佐星、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠、泰素帝、替加氟、盐酸替洛萘醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、睾内酯、thiamiprine、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋林、替拉扎明、枸橼酸托瑞米芬、醋酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗辛、酒石酸长春瑞滨、硫酸长春罗定、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁和盐酸佐柔比星。

[0099] 其它第二药剂包括但不限于:20- 印 -1, 25 二羟基维生素 D3、5- 乙炔基尿嘧啶、阿比特龙、阿柔比星、酰夫文、adecypenol、阿多来新、阿地白介素、ALL-TK 拮抗剂、六甲蜜胺、氨莫司汀、amidox、氨磷汀、氨基酮戊酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、穿心莲内酯、血管生成抑制剂、拮抗剂 D、拮抗剂 G、antarelix、抗背部化形态发生蛋白 -1、前列腺癌抗雄激素药、抗雌激素药、抗瘤酮、反义寡核苷酸、阿非迪霉素甘氨酸盐、凋亡基因调节剂、凋亡调节剂、脱嘌呤核酸、ara-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨酶、asulacrine、阿他美坦、阿莫司汀、axinastatin1、axinastatin2、axinastatin3、阿扎司琼、阿扎毒素、重氮酪氨酸、巴卡丁 III 衍生物、balanol、巴马司他、BCR/ABL 拮抗剂、benzochlorins、苯甲酰星形孢菌素、 β 内酰胺衍生物、 β -alethine、亚阿克拉霉素 B、桦木酸、bFGF 抑制剂、比卡鲁胺、比生群、双氮杂环丙基精胺(bisaziridinylspermine)、双奈法德、bistratene A、比折来新、breflate、溴匹立明、布度钛、丁硫氨酸亚砷亚胺、卡泊三醇、抑激酶素 C、喜树碱衍生物、卡

培他滨、甲酰胺-氨基-三唑、羧甲酰胺基三唑、CaRest M3、CARN700、软骨衍生抑制剂、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS)、粟精胺、杀菌肽 B、西曲瑞克、chlorlins、氯喹啉磺酰胺、西卡前列素、顺式-卟啉、克拉屈滨、氯米芬类似物、克霉唑、collismycin A、collismycin B、康普瑞汀 A4、康普瑞汀类似物、conagenin、crambescidin816、克立那托、念珠藻环肽 8、念珠藻环肽 A 衍生物、库拉素 A、环戊萘醌类、cycloplatam、cypemycin、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐 (cytarabine ocfosfate)、细胞溶解因子、细胞生长抑素、达昔单抗、地西他滨、脱氢膜海鞘素 B、地洛瑞林、地塞米松、右异环磷酰胺、右雷佐生、右维拉帕米、地吡酮、膜海鞘素 B、didox、二乙基去甲精胺 (diethylnorspermine)、二氢-5-氮胞苷、二氢泰素, 9-; dioxamycin、二苯基螺莫司汀、多西他赛、二十二醇、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、屈洛昔芬、屈大麻酚、duocarmycin SA、依布硒、依考莫司汀、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸、榄香烯、乙嘧替氟、表柔比星、依立雄胺、雌莫司汀类似物、雌激素激动剂、雌激素拮抗剂、依他硝唑、磷酸依托泊苷、依西美坦、法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、非格司亭、非那雄胺、黄酮吡多、氟葎斯汀、fluasterone、氟达拉滨、盐酸氟代柔红霉素 (fluorodaunorubicin hydrochloride)、福酚美克、福美坦、福司曲星、福莫司汀、钆替沙林、硝酸镓、加洛他滨、加尼瑞克、明胶酶抑制剂、吉西他滨、谷胱甘肽抑制剂、庚二醇二氨基磺酸酯、调蛋白、六甲撑双乙酰胺、金丝桃素、依班膦酸、伊达比星、艾多昔芬、依决孟酮、伊莫福新、伊洛马司他、伊马替尼 (例如 **Gleevec[®]**)、咪喹莫德、免疫刺激肽、胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂、干扰素激动剂、干扰素、白介素、碘苄胍、碘多柔比星、依波米醇, 4-、伊罗普拉、伊索拉定、isobengazole、异高软海绵素 B、伊他司琼、jasplakinolide、海蛞蝓提取物、三醋酸层状素 N、兰瑞肽、leinamycin、来格司亭、硫酸香菇多糖、leptolstatin、来曲唑、白血病抑制因子、白细胞 α 干扰素、亮丙立德 + 雌激素 + 黄体酮、亮丙瑞林、左旋咪唑、利阿唑、线性多胺类似物、亲脂性二糖肽、亲脂性铂化合物、lissoclinamide7、洛铂、蚯蚓磷脂、洛美曲索、氯尼达明、洛索萘醌、洛索立宾、勒托替康、lutetium texaphyrin、利索茶碱、溶解肽、美坦新、mannostatin A、马立马司他、马索罗酚、乳腺丝抑蛋白 (maspin)、溶基质蛋白抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔、merbarone、美替瑞林、甲硫氨酸酶、甲氧氯普胺、MIF 抑制剂、米非司酮、米替福新、米立司亭、米托胍脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素类似物、米托蒽胺、分裂毒素成纤维细胞生长因子-肥皂草蛋白、米托萘醌、莫法罗汀、莫拉司亭、爱必妥、人绒促性素、单磷酸脂质 A+ 肌菌体细胞壁 sk、莫哌达醇、氮芥抗癌剂、mycaperoxide B、分枝杆菌细胞壁提取物、myriaporone、N-乙酰地那林、N-取代的苯甲酰胺类、那法瑞林、那瑞替喷 (nagrestip)、纳洛酮 + 喷他佐辛、napavin、naphterpin、那托司亭、奈达铂、奈莫柔比星、奈立膦酸、尼鲁米特、nisamycin、一氧化氮调节剂、硝基氧抗氧化剂、nitrullyn、奥利美生 (**Genasense[®]**)、O⁶-苄基鸟嘌呤、奥曲肽、okicenone、寡核苷酸、奥那司酮、昂丹司琼、昂丹司琼、oracin、口服细胞因子诱导剂、奥马铂、奥沙特隆、奥沙利铂、oxaunomycin、紫杉醇、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、palauamine、棕榈酰利索新 (palmitoylrhizoxin)、帕米膦酸、人参三醇、帕诺米芬、副球菌素、帕折普汀、培门冬酶、培得星、戊聚硫钠、喷司他丁、pentrozole、全氟溴烷、培磷酰胺、紫苏子醇、phenazinomycin、醋酸苯酯、磷酸酶抑制剂、溶血性链球菌制剂、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、吡曲克辛、placetin A、placetin B、纤溶酶原激活物抑制剂、铂络合物、铂化合物、铂-三胺络合物、吡吩姆钠、紫菜毒素、泼尼松、

丙基双吡啶酮、前列腺素 J2、蛋白酶体抑制剂、基于 A 蛋白的免疫调节剂、蛋白质激酶 C 抑制剂、蛋白质激酶 C 抑制剂、微藻、蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、红紫素、吡唑啉吡啶、吡啶氧化血红蛋白聚氧乙烯缀合物 (pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)、raf 拮抗剂、雷替曲塞、雷莫司琼、ras 法呢基蛋白转移酶抑制剂、ras 抑制剂、ras-GAP 抑制剂、去甲瑞替普汀 (retelliptine demethylated)、依替膦酸铈 Re186、利索新、核酶、RII 视黄酰胺 (RII retinamide)、rohitukine、罗莫肽、罗喹美克、rubiginone B1、ruboxyl、沙芬戈、saintopin、SarCNU、sarcophytol A、沙格司亭、Sdi1 模拟物、司莫司汀、老化衍生抑制剂 1、有义寡核苷酸、信号转导抑制剂、西佐喃、索布佐生、硼卡钠、苯乙酸钠、solverol、生长调节素结合蛋白、索纳明、膦门冬酸、穗霉素 D、螺莫司汀、splenopentin、海绵素 1、司夸胺、stipiamide、溶基质蛋白酶抑制剂、sulfinosine、超活性血管活性肠肽拮抗剂、suradista、苏拉明、苦马豆素、他莫司汀、他莫昔芬甲碘化物、牛磺莫司汀、他扎罗汀、替可加兰钠、替加氟、tellurapyrylium、端粒酶抑制剂、替莫泊芬、替尼泊苷、tetrachlorodecaoxide、tetrazomine、thaliblastine、噻可拉林、血小板生成素、血小板生成素模拟物、胸腺法新、胸腺生成素受体激动剂、胸腺曲南、促甲状腺激素、乙基初红紫素锡 (tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、三氯二茂肽、topsentin、托瑞米芬、翻译抑制剂、维 A 酸、三乙酰基尿苷、曲西立滨、三甲曲沙、曲普瑞林、托烷司琼、妥罗雄豚、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂、UBC 抑制剂、乌苯美司、泌尿生殖窦衍生长抑制性因子、尿激酶受体拮抗剂、伐普肽、variolin B、维拉雷琐、veramine、verdins、维替泊芬、长春瑞滨、vinxaltine、 α V β 3 人源化抗单抗、伏氯唑、扎诺特隆、折尼铂、亚苄维和净司他丁苯斯酯。

[0100] 还有其它的第二活性剂包括但不限于 2- 甲氧基雌二醇、端粒抑素、多种骨髓瘤细胞中的凋亡诱导物 (例如 TRAIL)、他汀类、司马沙尼、环孢菌素、依那西普、多西环素、硼替佐米、奥利美生 (Genasense[®])、remicade、多西他赛、塞来考昔、美法仑、地塞米松 (Decadron[®])、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、temodar、卡铂、丙卡巴肼、gliadel、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、Arisa[®]、泰素、泰素帝、氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如 PEG INTRON-A)、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、多西他赛 (doxetaxol)、pacilitaxel、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、biaxin、白消安、泼尼松、二膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星 (Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠 (Emcyt[®])、舒林酸和依托泊苷

[0101] 在另一个实施方案中,待治疗、预防或控制的适应症的具体的第二药剂的实例可参见下列参考文献,所有参考文献均通过引用以其整体结合到本文中:美国专利号 6,281,230 和 5,635,517;美国申请号 2004/0220144、2004/0190609、2004/0087546、2005/0203142、2004/0091455、2005/0100529、2005/0143344、2005/0214328、2005/0239842、2006/0122228、2006/0154880 和 2006/0188475。

[0102] 可用于治疗、预防和 / 或控制疼痛的第二活性剂的实例包括但不限于用于治疗或预防疼痛的常规治疗剂,例如抗抑郁药、抗惊厥药、抗高血压药、抗焦虑药、钙通道阻断剂、肌肉松弛药、非麻醉性镇痛药、阿片类镇痛药、抗炎药、cox-2 抑制剂、免疫调节剂、

α -肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂、免疫抑制剂、皮质甾类、高压氧、氯胺酮、其它麻醉药、NMDA 拮抗剂和其它治疗剂参见例如 Physician's Desk Reference 2003。具体实例包括但不限于乙酰水杨酸(Aspirin[®])、塞来考昔(Celebrex[®])、Enbrel[®]、氯胺酮、加巴喷丁(Neurontin[®])、苯妥英(Dilantin[®])、卡马西平(Tegretol[®])、奥卡西平(Trileptal[®])、丙戊酸(Depakene[®])、硫酸吗啡、氢吗啡酮、泼尼松、灰黄霉素、penthonium、阿伦膦酸盐、dyphenhydramide、胍乙啶、酮咯酸(Acular[®])、降钙素、二甲亚砜(DMSO)、可乐定(Catapress[®])、溴苄胺、酮色林、利血平、氟哌利多、阿托品、酚妥拉明、布比卡因、利多卡因、对乙酰氨基酚、去甲替林(Pamelor[®])、阿米替林(Elavil[®])、丙米嗪(Tofranil[®])、多塞平(Sinequan[®])、氯米帕明(Anafranil[®])、氟西汀(Prozac[®])、舍曲林(Zoloft[®])、奈普生、萘法唑酮(Serzone[®])、文拉法辛(Effexor[®])、曲唑酮(Desyrel[®])、安非他酮(Wellbutrin[®])、美西律、硝苯地平、普萘洛尔、曲马多、拉莫三嗪、万络、齐考诺肽、氯胺酮、右美沙芬、苯并二氮杂䓬类、巴氯芬、替扎尼定和酚苄明。

[0103] 可用于治疗、预防和 / 或控制黄斑变性和相关综合症的第二活性剂的实例包括但不限于类固醇、光敏化剂、整联蛋白、抗氧化剂、干扰素、黄嘌呤衍生物、生长激素、神经因子、新血管形成调节剂、抗 VEGF 抗体、前列腺素、抗生素、植物雌激素、抗炎化合物或抗血管生成化合物或其组合。具体实例包括但不限于维替泊芬、purlytin、血管生成抑制类固醇、rhuFab、干扰素-2 α 、己酮可可碱、初红紫素锡、莫特沙芬、雷珠单抗(lucentis)、镨、9-氟-11, 21-二羟基-16, 17-1-甲基亚乙基双(氧)孕-1, 4-二烯-3, 20-二酮、拉坦前列素(参见美国专利号 6, 225, 348)、四环素及其衍生物、利福霉素及其衍生物、大环内酯类、甲硝唑(美国专利号 6, 218, 369 和 6, 015, 803)、染料木碱、染料木苷、6'-O-Mal 染料木苷、6'-O-Ac 染料木苷、黄豆苷元、大豆苷、6'-O-Mal 大豆苷、6'-O-Ac 大豆苷、黄豆黄素、黄豆黄苷、6'-O-Mal 黄豆黄苷、生原禅宁 A、刺芒柄花素(美国专利号 6, 001, 368)、曲安奈德、地塞米松(美国专利号 5, 770, 589)、沙利度胺、谷胱甘肽(美国专利号 5, 632, 984)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子 b(TGF-b)、脑源性神经营养因子(BDNF)、2 型纤溶酶原活化因子(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、Miravant 和 RETISERT 植入物(Bausch&Lomb)。此中引用的所有参考文献通过引用以其整体予以结合。

[0104] 可用于治疗、预防和 / 或控制皮肤病的第二活性剂的实例包括但不限于角质软化剂、类视黄醇、 α -羟基酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、类固醇和免疫调节剂。具体实例包括但不限于 5-氟尿嘧啶、马索罗酚、三氯乙酸、水杨酸、乳酸、乳酸铵、脲、维 A 酸、异维 A 酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、皮质甾类、全反式维 A 酸和胶原例如人胎盘胶原、动物胎盘胶原、Dermalogen、AlloDerm、Fascia、Cymetra、Autologen、Zyderm、Zyplast、Resoplast 和 Isolagen。

[0105] 可用于治疗、预防和 / 或控制肺动脉高血压和相关病症的第二活性剂的实例包括但不限于抗凝血药、利尿药、强心苷类、钙通道阻断剂、血管扩张药、前列环素类似物、内皮素拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂(例如 PDE V 抑制剂)、内肽酶抑制剂、降脂药、血栓烷抑

制剂和已知降低肺动脉压的其它治疗剂。具体实例包括但不限于华法林(Coumadin[®])、利尿药、强心苷、地高辛-氧、地尔硫卓、硝苯地平、血管扩张药例如前列环素(例如前列腺素 I₂ (PGI₂))、依前列醇(EPO、Floran[®])、曲前列尼(Remodulin[®])、一氧化氮(NO)、波生坦(Tracleer[®])、氨氯地平、依前列醇(Floran[®])、曲前列尼(Remodulin[®])、前列环素、他达拉非(Cialis[®])、辛伐他汀(Zocor[®])、奥马曲拉(Vanlev[®])、厄贝沙坦(Avapro[®])、普伐他汀(Pravachol[®])、地高辛、L-精氨酸、伊洛前列素、betaprost 和西地那非(Viagra[®])。

[0106] 可用于治疗、预防和/或控制石棉相关病症的第二活性剂的实例包括但不限于蒽环类、铂、烷化剂、奥利美生(Genasense[®])、顺铂、环磷酰胺、temodar、卡铂、丙卡巴肼、卡氮芥糯米纸胶囊剂、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、泰素帝、伊立替康、卡培他滨、顺铂、噻替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、doxetaxol、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、biaxin、白消安、泼尼松、二膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星(Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、博莱霉素、透明质酸酶、丝裂霉素 C、米帕林、塞替派、四环素和吉西他滨。

[0107] 可用于治疗、预防和/或控制寄生虫病的第二活性剂的实例包括但不限于氯喹、氯喹、奎宁、奎尼丁、乙胺嘧啶、磺胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、卤泛群、伯氨喹、羟氯奎、氯胍、阿托伐醌、阿奇霉素、苏拉明、喷他脒、美拉唑醇、硝呋替莫、苄硝唑、两性霉素 B、五价铋化合物(例如葡萄糖酸铋钠)、干扰素 γ 、伊曲康唑、死亡前鞭毛体和 BCG 的组合、亚叶酸、皮质甾类、磺酰胺、螺旋霉素、IgG(血清学)、甲氧苄啶和磺胺甲噁唑。

[0108] 可用于治疗、预防和/或控制免疫缺陷病症包括但不限于的第二活性剂的实例：抗生素(治疗性或预防性)，例如但不限于氨苄西林、四环素、青霉素、头孢菌素类、链霉素、卡那霉素和红霉素；抗病毒药，例如但不限于金刚烷胺、金刚烷乙胺、阿昔洛韦和利巴韦林；免疫球蛋白；血浆；免疫增强药，例如但不限于左旋咪唑和异丙肌苷；生物制剂，例如但不限于 γ 球蛋白、转移因子、白介素和干扰素；激素，例如但不限于胸腺激素；和其他免疫活性剂，例如但不限于 B 细胞刺激物(例如 BAFF/BlyS)、细胞因子(例如 IL-2、IL-4 和 IL-5)、生长因子(例如 TGF- α)、抗体(例如抗-CD40 和 IgM)、含未甲基化的 CpG 基序的寡核苷酸和疫苗(例如病毒和肿瘤肽疫苗)。

[0109] 可用于治疗、预防和/或控制 CNS 病症的第二活性剂的实例包括但不限于：阿片类物质；多巴胺激动药或拮抗剂，例如但不限于左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α -甲基酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、苯扎托品、帕吉林、甲磺酸非诺多泮、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、Sinemet CR 和 Symmetrel；MAO 抑制剂，例如但不限于异丙烟肼、氯吉兰、苯乙肼和异卡波肼；COMT 抑制剂，例如但不限于托卡朋和恩他卡朋；胆碱酯酶抑制剂，例如但不限于水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、依酚氯铵、他克林、氯解磷定、双复磷、溴三甲胍、丁酮胍(diacetyl monoxim)、endrophonium、吡斯的明和癸二胺苯酯；抗炎药，例如但不限于萘普生钠、双氯酚酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、refecoxib、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮

磺吡啶、金盐、Rho-D 免疫球蛋白、麦考酚酸酯 (mycophenylate mofetil)、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸 (dichlofenac)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、保泰松、羟布宗、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆或倍他米松及其他糖皮质激素；以及止吐药，例如但不限于甲氧氯普胺、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苳胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地 (oxyperndyl)、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

[0110] 可用于治疗、预防和 / 或控制 CNS 损伤和相关综合症的第二活性剂的实例包括但不限于免疫调节剂、免疫抑制剂、抗高血压药、抗惊厥药、纤维蛋白溶解剂、抗血小板药、抗精神病药、抗抑郁药、苯并二氮杂䓬类、丁螺环酮、金刚烷胺及用于患有 CNS 损伤 / 损害和相关综合症的患者或其他已知或常用药剂。具体的实例包括但不限于：类固醇类（例如糖皮质激素，例如但不限于甲泼尼龙、地塞米松和倍他米松）；抗炎剂，包括但不限于奈普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、Rho-D 免疫球蛋白、麦考酚酸酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、保泰松、羟布宗、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆；cAMP 类似物，包括但不限于：db-cAMP；包含哌甲酯药物的药剂，其包括 1- 苏型 - 哌甲酯、d- 苏式 - 哌甲酯、dl- 苏型 - 哌甲酯、1- 赤型 - 哌甲酯、d- 赤型 - 哌甲酯、dl- 赤型 - 哌甲酯及其混合物；和利尿药，例如但不限于甘露糖醇、呋塞米、甘油和脲。

[0111] 可用于治疗、预防和 / 或控制睡眠功能障碍和相关综合症的第二活性剂的实例包括但不限于三环类抗抑郁药、选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂、抗癫痫药（加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平、奥卡西平、左乙拉西坦 (levetiracetam)、托吡酯）、抗心律失常药、钠通道阻滞剂、选择性炎性介质抑制剂、阿片类药物、第二免疫调节化合物、组合药剂和用于睡眠疗法的其他的已知或常规药剂。具体实例包括但不限于 Neurontin、奥斯康定、吗啡、托吡酯、阿米替林 (amitryptiline)、去甲替林 (nortryptiline)、卡马西平、左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α - 甲基酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、苯扎托品、帕吉林、甲磺酸非诺多泮、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、Sinemet CR、Symmetrel、异丙烟肼、氯吉兰、苯乙肼、异卡波肼、托卡朋、恩他卡朋、水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、依酚氯铵、他克林、氯解磷定、双复磷、溴三甲胍、丁酮胍、endrophonium、吡斯的明、癸二胺苯

酯、萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来昔布、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、refecoxib、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、RHo-D 免疫球蛋白、麦考酚酸酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达利珠单抗、水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、保泰松、羟布宗、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆、倍他米松和其他糖皮质激素、甲氧氯普胺、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼和它们的混合物。

[0112] 可用于治疗、预防和 / 或控制血红蛋白病和相关病症的第二活性剂的实例包括但不限于：白介素，例如 IL-2 (包括重组 IL-II (“rIL2”) 和金丝雀痘 IL-2)、IL-10、IL-12 和 IL-18；干扰素，例如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -I a 和干扰素 γ -I b；和 G-CSF；羟基脲；丁酸酯或丁酸酯衍生物；氧化亚氮；羟基脲；HEMOXIN™ (NIPRISAN™；参见美国专利号 5,800,819)；Gardos 通道拮抗剂例如克霉唑和三芳基甲烷衍生物；去铁胺；蛋白质 C；和输血或输入血液代用品例如 Hemospan™ 或 Hemospan™ PS (Sangart)。

[0113] 4.2. 制备剂型的方法

[0114] 本文提供的剂型可通过制药学的任何方法制备，但所有方法都包括将活性成分与构成一种或多种必要成分的赋形剂混合的步骤。总的来说，通过将活性成分与液体赋形剂或细碎的固体赋形剂或两者均匀地混合（例如直接混合），然后必要时，使产品做成所需外观（例如压实例如碾压），来制备组合物。如有需要，片剂可通过标准水法或非水法技术包衣。

[0115] 本文提供的剂型可通过任选与一种或多种助剂成分一起压制或模制来制备。可将自由流动形式的活性成分（例如粉末或颗粒），任选与上述赋形剂和 / 或表面活性剂或分散剂混合后，在合适的机器中压制来制备压制片。可以将用惰性液体稀释剂湿润的化合物粉末的混合物在合适的机器中进行模制来制备模制片。本文提供的剂型的包封可使用甲基纤维素、藻酸钙或明胶的胶囊进行。

[0116] 在某些实施方案中，将活性成分和赋形剂直接混合，并装入例如胶囊中，或直接压制成片剂。在某些情况下，直接混合的剂型可能比压实（例如碾压）的剂型更有优势，因为直接混合可减少或消除可能因在使用压缩方法的制造期间因浮于空气中的成分颗粒引起的有害健康效应。

[0117] 直接混合制剂在某些情况下会是有利的，因为在加工成最终剂型（例如片剂或胶囊剂）前，只需要活性剂和赋形剂的一个混合步骤。这可把浮于空气中的粒子或粉尘的产生降到最低，而碾压方法很可能产生粉尘。在碾压方法中，压实的原料常被碾磨成较小的粒子以备进一步加工。碾磨操作可产生大量的浮于空气中的粒子，因为生产中该步骤的目的是减小原料粒径。然后在生产最终的剂型前，将碾碎的原料与其它成分混合。

[0118] 对于某些活性成分,特别对于具有低溶解度的化合物,降低活性成分的粒径成为细粉以助于提高活性成分溶解速率。提高溶解速率对于活性成分在胃肠道中被有效吸收常常是必需的。然而对于待直接混合并装入胶囊的细粉,赋形剂应优选提供使成分适于直接混合的某些特性。所述特性的实例包括但不限于可接受的流动特性。因此,在一个实施方案中,本文提供赋形剂的使用和包含赋形剂的组合物,所述赋形剂可提供使所得混合物适于直接混合的特性(例如良好的流动特性)。在某些实施方案中,干混片剂配制(dry blend tablet formulation)是制备本文提供的片剂的优选方式。

[0119] 4.2.1. 过筛

[0120] 制备本发明的药物组合物的方法优选包括活性成分和赋形剂的过筛。在一个实施方案中,使活性成分通过约200微米-约750微米孔的筛。在另一个实施方案中,使活性成分通过约200微米-约400微米孔的筛。在一个实施方案中,使活性成分通过约300-约400微米孔的筛。筛孔可随所用赋形剂而变化。例如,使崩解剂和粘合剂通过约430微米-约750微米、约600微米-约720微米或约710微米的孔。通常使润滑剂通过较小的孔,例如约150微米-约250微米筛孔。在一个实施方案中,使润滑剂通过孔为约210微米的筛孔。

[0121] 4.2.2. 预混合

[0122] 在将各成分过筛后,将赋形剂和活性成分在扩散混合机(diffusion mixer)中混合。在一个实施方案中,混合时间为约1分钟-约50分钟、约5分钟-约45分钟、约10分钟-约40分钟或约10分钟-约25分钟。在另一个实施方案中,混合时间为约15分钟。

[0123] 当使用一种以上赋形剂时,在与活性成分混合前,赋形剂可在转鼓混合机(tumble blender)中混合约1分钟-约20分钟或约5分钟-约10分钟。

[0124] 4.2.3. 碾压

[0125] 在一个实施方案中,可任选使预混合料通过在碾压机出料口(discharge)附有锤磨机的碾压机。

[0126] 4.2.4. 最终混合

[0127] 当使用润滑剂(例如硬脂富马酸钠和硬脂酸镁)时,使润滑剂在该过程结束前与预混合料混合以配成药物组合物。这种额外的混合为约1分钟-约10分钟或约3分钟-约5分钟。

[0128] 4.2.5. 压片

[0129] 可采用例如压片机或其它常规压片设备和标准技术,将制剂混合物压制(例如通过压实、压制或模制)成所需大小和形状的片剂。

[0130] 4.2.6. 包封

[0131] 采用例如胶囊充填机或旋转压片机,这可任选将制剂混合物包封在所需大小的胶囊壳中。

[0132] 4.3. 药盒

[0133] 还提供装入本文提供的药物组合物或剂型的药包或药盒。药盒的实例包括由监管医药品或生物制品生产、使用或销售的政府机构规定格式的说明书,说明书上反映了人用药物已获生产、使用或销售监管机构批准。

[0134] 4.4. 治疗、预防和控制方法

[0135] 本文提供使用本文提供的制剂、组合物或剂型治疗、预防和/或控制某些疾病或

病症的方法。

[0136] 疾病或病症的实例包括但不限于与 PDE4、TNF α 、cAMP 和 / 或血管生成相关的病症,并且包括以下疾病或病症,例如各种炎性疾病、肺病、自身免疫性疾病和免疫性疾病。具体实例包括但不限于炎症及其各种形式、癌症、与血管生成相关的病症、疼痛包括但不限于复杂性区域疼痛综合症 (“CRPS”)、黄斑变性 (“MD”) 和相关综合症、皮肤病、肺部病症、石棉相关病症、寄生虫病、免疫缺陷病症、CNS 病症、CNS 损伤、动脉粥样硬化和相关病症、睡眠功能障碍和相关病症、血红蛋白病和相关病症 (例如贫血)、结核病和相关病症、PDE4/TNF α 相关病症、感染性疾病和其它各种疾病和病症。

[0137] 在一个实施方案中,示例性的疾病或病症包括但不限于炎性疾病、病毒性疾病、遗传性疾病、变应性疾病、皮肤病和自身免疫性疾病。具体实例包括但不限于关节炎、HIV、肝炎、痤疮、成人型呼吸窘迫综合症、骨吸收疾病、慢性肺部炎性疾病、皮炎、皮肌炎 (dermatomyositis)、囊性纤维化、扁平苔癣、败血性休克、脓毒症、内毒素休克、血液动力型休克 (hemodynamic shock)、脓毒症综合症、缺血后再灌注损伤、脑膜炎、银屑病、纤维化疾病、恶病质、移植抗宿主病、移植排斥、自身免疫性疾病、类风湿性脊椎炎、贝切特病 (Behcet disease)、皮炎、克罗恩病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、酒渣鼻、多发性硬化、系统性红斑狼疮、麻风病中的 ENL、结节病、放射损伤、癌症、哮喘、葡萄膜炎或高氧肺泡损伤。

[0138] 在一个实施方案中,所述疾病是银屑病。在另一个实施方案中,银屑病是斑块状银屑病。

[0139] 在另一个实施方案中,所述疾病是关节炎。在另一个实施方案中,关节炎是银屑病性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎或急性痛风性关节炎。

[0140] 在另一个实施方案中,所述疾病是皮肤病。在另一个实施方案中,皮肤病是痤疮、皮炎或皮肌炎。在另一个实施方案中,皮炎是特应性皮炎或接触性皮炎。

[0141] 在另一个实施方案中,所述疾病是溃疡性结肠炎。

[0142] 在另一个实施方案中,所述疾病是贝切特病。

[0143] 在另一个实施方案中,所述疾病是克罗恩病。

[0144] 在另一个实施方案中,所述疾病是结节病。在另一个实施方案中,结节病是慢性皮肤结节病。

[0145] 在另一个实施方案中,所述疾病是葡萄膜炎。

[0146] 在另一个实施方案中,所述疾病是酒渣鼻。

[0147] 在另一个实施方案中,所述疾病是扁平苔癣。

[0148] 在其它实施方案中,本文提供使用本文提供的组合物和制剂治疗、预防和 / 或控制各种其它疾病或病症的方法。下面提供其它疾病或病症的实例。

[0149] 癌症和癌前病况的实例包括但不限于描述于 Muller 等人的美国专利号 6,281,230 和 5,635,517;Zeldis 的若干美国专利公告包括 2004 年 11 月 4 日公开的公布号 2004/0220144A1 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome (骨髓增生异常综合症的治疗))、2004 年 2 月 12 日公开的 004/0029832A1 (Treatment of Various Types of Cancer (各种癌症类型的治疗)) 和 2004 年 5 月 6 日公开的 2004/0087546 (Treatment of Myeloproliferative Diseases (骨髓增生性疾病的治疗)) 的实例。实例还包括描述于

2004 年 12 月 2 日公开的 W02004/103274 的实例。所有这些参考文献均通过引用以其整体结合到本文中。

[0150] 癌症的某些实例包括但不限于皮肤癌,例如黑素瘤、淋巴结癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、胃肠道癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、口腔癌、脑癌、头颈癌、咽喉癌、睾丸癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、脾癌、肝癌、膀胱癌、喉癌、鼻道癌以及与 AIDS 相关的癌症。所述化合物还可用于治疗血癌和骨髓癌,例如多发性骨髓瘤及急性和慢性白血病,例如成淋巴细胞白血病、成髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病和髓细胞性白血病。本文提供的化合物可用于治疗、预防或控制原发性或转移性肿瘤。

[0151] 其它癌症包括但不限于晚期恶性肿瘤、淀粉样变、成神经细胞瘤、脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干神经胶质瘤、预后不良恶性脑肿瘤、恶性神经胶质瘤、复发性恶性神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、多形性少突神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、Dukes C 期和 D 期结肠直肠癌、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、核型急性成髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、皮肤 B 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、低级滤泡性淋巴瘤、转移性黑素瘤 (局部黑素瘤,包括但不限于眼黑素瘤)、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状浆液性癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素难治性前列腺癌、切除性高危软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、郁积性骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性 IV 期非转移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化疗不敏感性前列腺癌、乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌和平滑肌瘤。在一个具体的实施方案中,所述癌症是转移癌。在另一实施方案中,所述癌症是化疗或放射难治的或对其有抗性的癌症。

[0152] 在一个实施方案中,疾病或病症是白血病的各种形式,例如慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病,急性成淋巴细胞性白血病,急性成髓细胞性白血病和急性原始粒细胞性白血病,包括披露于 2006 年 2 月 9 日公开的美国公布号 2006/0030594 的是复发的、难治的或有抗性的白血病,所述文献通过引用以其整体予以结合。

[0153] 术语“白血病”是指血液形成组织的恶性肿瘤。白血病包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病和急性原始粒细胞性白血病。所述白血病可以是复发的、难治的或对常规疗法有抗性的。术语“复发的”是指在治疗后白血病已经好转的患者骨髓中白血病细胞重新出现以及正常血细胞减少的情况。术语“难治的或有抗性的”是指即使在强化治疗后,患者的骨髓中仍具有残留白血病细胞的情况。

[0154] 在另一个实施方案中,疾病或病症是淋巴瘤的各种形式,包括非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。术语“淋巴瘤”是指在网状内皮和淋巴系统中产生的异源肿瘤群。“NHL”是指在免疫系统部位的淋巴样细胞的恶性单克隆增殖,免疫系统部位包括淋巴结、骨髓、脾、肝和胃肠道。NHL 的实例包括但不限于套细胞淋巴瘤 (MCL)、中度分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤 (ILL)、弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤 (PDL)、中心细胞性淋巴瘤、弥

慢性小核裂细胞淋巴瘤 (DSCCL)、滤泡性淋巴瘤和可在显微镜下观察的任何类型的套细胞淋巴瘤 (结节状淋巴瘤、弥漫性淋巴瘤、母细胞性淋巴瘤和外套带淋巴瘤)。

[0155] 与不期望的血管生成相关的或以其为特征的疾病和病症的实例包括但不限于炎性疾病、自身免疫性疾病、病毒性疾病、遗传性疾病、变应性疾病、细菌性疾病、新生血管性眼病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病和发红 (房角的新生血管形成)。与不期望的血管生成相关的或以其为特征的疾病和病症的具体实例包括但不限于关节炎、子宫内膜异位、克罗恩病、心力衰竭、晚期心力衰竭、肾损害、内毒素血症、中毒性休克综合征、骨关节炎、逆转录病毒复制、消瘦、脑膜炎、二氧化硅诱发的纤维化、石棉诱发的纤维化、兽医病症、恶性肿瘤相关的高钙血症、中风、循环性休克、牙周炎、龈炎、大红细胞性贫血、难治性贫血和 5q 缺失综合征。

[0156] 疼痛的实例包括但不限于描述于 2005 年 9 月 15 日公开的美国专利公布号 2005/0203142 中的实例,所述专利通过引用结合到本文中。疼痛的具体类型包括但不限于伤害性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛和神经性疼痛的混合型疼痛、偏头痛、头痛和术后疼痛。

[0157] 伤害性疼痛的实例包括但不限于与化学或热烧伤相关的疼痛、皮肤割伤、皮肤挫伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、腱炎和肌筋膜疼痛。

[0158] 神经性疼痛的实例包括但不限于 I 型 CRPS、II 型 CRPS、反射交感性营养不良 (RSD)、反射神经血管性营养不良、反射性营养不良、交感神经持续性疼痛综合征、灼性神经痛、创伤后骨萎缩、痛性神经营养不良、肩手综合征、创伤后营养不良、三叉神经痛、疱疹后神经痛、癌症相关疼痛、幻肢痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、脊髓损伤性疼痛、中风后中枢性疼痛、神经根病、糖尿病性神经病、中风后疼痛、梅毒性神经病、及其他痛性神经性病症,例如由药物,如长春新碱和万珂引起的病症。

[0159] 本文所用术语“复杂性区域疼痛综合征”、“CRPS”和“CRPS 和相关综合征”意指具有以下一种或多种特征的慢性疼痛病症:疼痛,无论是自发性还是诱发性,包括异常性疼痛 (对通常不引起疼痛的刺激的反应) 和痛觉过敏 (对通常仅引起轻度疼痛的刺激的夸大反应);对刺激事件不相称的疼痛 (例如踝扭伤后数年严重疼痛);不限于单一周围神经分布的区域性疼痛和与营养性皮肤改变 (毛发指甲生长异常和皮肤溃疡) 有关的自主调节异常 (例如水肿、血流改变和多汗)。

[0160] MD 和相关综合征的实例包括但不限于描述于 2004 年 5 月 13 日公开的美国专利公布号 2004/0091455 的实例,其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于萎缩性 (干性)MD、渗出性 (湿性)MD、年龄相关黄斑病变 (ARM)、脉络膜新血管形成 (CNVM)、视网膜色素上皮脱落 (PED) 和视网膜色素上皮萎缩 (RPE)。在一种实施方案中,本文提供治疗预防或控制葡萄膜炎的方法。

[0161] 皮肤病的实例包括但不限于描述于 2005 年 9 月 29 日公开的美国公布号 2005/0214328A1 的实例,其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于角化病和相关症状、以表皮过度生长、痤疮和皱纹为特征的皮肤疾病或病症。

[0162] 本文所用术语“角化病”是指以存在角质层局限性过度生长为标志的任何表皮病变,包括但不限于光化性角化病、脂溢性角化病、角化棘皮瘤、毛囊角化病 (Darier 病)、内翻性毛囊角化病、掌跖角皮病 (PPK, 掌跖角化症)、毛发角化病和灰泥角化病。术语“光化性

角化病”亦指老年性角化病、老年角化病、老年疣、老年性扁平疣 (plana senilis)、日光性角化病、皮肤角化病或角皮病。术语“脂溢性角化病”亦指皮脂溢性疣、老年疣或基底细胞乳头状瘤。角化病的特征在于以下症状的一种或多种：暴露表面（例如面部、手、耳、颈部、腿和胸）的外观粗糙、有鳞屑、红斑丘疹、斑块、针状体或小结；被称为皮角的角蛋白赘生物、过度角化、毛细管扩张、弹性组织变性、色素痣、棘皮症、角化不全、角化不良、乳头状瘤病、基底细胞色素沉着、细胞异型性 (cellular atypia)、分裂象、细胞间粘附异常、密集炎症浸润和鳞状细胞癌的小范围流行。

[0163] 以表皮过度生长为特征的皮肤疾病或病症的实例包括但不限于以表皮过度生长为标志的任何病况、疾病或病症，包括但不限于与乳头状瘤病毒相关的感染、砷角化病、累-特征 (sign of Leser-Trélat)、疣化角化不良瘤 (WD)、小棘毛壅病 (TS)、变异性红角皮病 (EKV)、胎儿鱼鳞病（丑角样鱼鳞病）、指节垫、皮肤黑棘皮瘤、汗孔角化病、银屑病、鳞状细胞癌、融合性网状乳头状瘤病 (CRP)、软垂疣、皮角、考登病（多发性错构瘤综合症）、黑色丘疹性皮肤病 (DPN)、表皮痣综合症 (ENS)、寻常性鱼鳞癣、传染性软疣、结节性痒疹和黑棘皮病 (AN)。

[0164] 肺部病症的实例包括但不限于描述于 2005 年 10 月 27 日公开的美国公布号 2005/0239842A1 的病症，其通过引用结合到本文中。具体实例包括肺动脉高血压和相关病症。肺动脉高血压和相关病症的实例包括但不限于：原发性肺动脉高血压 (PPH)；继发性肺动脉高血压 (SPH)；家族性 PPH；偶发性 PPH；前毛细血管肺动脉高血压；肺动脉高血压 (PAH)；肺动脉高压；特发性肺动脉高压；特发性肺纤维化；血栓性肺动脉病 (TPA)；致丛性肺动脉病；功能性 I 至 IV 类肺动脉高压和与以下疾病相关、有关或继发于以下疾病的肺动脉高血压：左心室功能障碍、二尖瓣病、缩窄性心包炎、主动脉瓣狭窄、心肌病、纵膈纤维化、肺静脉畸形引流、肺静脉闭塞病、胶原血管病、先天性心脏病、HIV 病毒感染、药物和毒素如芬氟拉明、先天性心脏病、肺静脉高压、慢性阻塞性肺病、间质性肺病、睡眠呼吸障碍、肺泡通气不足病症、慢性暴露于高海拔、新生儿肺部疾病、肺泡毛细血管发育异常、镰状细胞病、其他凝血障碍、慢性血栓性栓塞、结缔组织病、狼疮包括系统性和皮肤性狼疮、血吸虫病、结节病或肺毛细血管瘤。

[0165] 石棉相关病症的实例包括但不限于描述于 2005 年 5 月 12 日公开的美国公布号 2005/0100529 的病症，其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于间皮瘤、石棉沉着病、恶性胸腔积液、良性渗出性积液、胸膜斑、胸膜钙化、弥漫性胸膜增厚、圆形肺不张、纤维化团块和肺癌。

[0166] 寄生虫病的实例包括但不限于描述于 2006 年 7 月 13 日公开的美国公布号 2006/0154880 的寄生虫病，其通过引用结合到本文中。寄生虫病包括人体细胞内寄生虫引起的疾病和病症，寄生虫例如但不限于恶性疟原虫 (*P. falciparum*)、卵形疟原虫 (*P. ovale*)、间日疟原虫 (*P. vivax*)、三日疟原虫 (*P. malariae*)、杜氏利什曼原虫 (*L. donovani*)、婴儿利什曼原虫 (*L. infantum*)、埃塞俄比亚利什曼原虫 (*L. aethiopica*)、硕大利什曼原虫 (*L. major*)、热带利什曼原虫 (*L. tropica*)、墨西哥利什曼原虫 (*L. mexicana*)、巴西利什曼原虫 (*L. braziliensis*)、刚地弓形虫 (*T. Gondii*)、果氏巴贝虫 (*B. microti*)、分歧巴贝虫 (*B. divergens*)、结肠肠袋虫 (*B. coli*)、微小隐孢子虫 (*C. parvum*)、卡晏环孢子球虫 (*C. cayetanensis*)、溶组织内阿米巴 (*E. histolytica*)、贝

氏等孢子球虫 (*I. belli*)、曼氏裂体吸虫 (*S. mansonii*)、埃及裂体吸虫 (*S. haematobium*)、锥虫 (*Trypanosoma* spp.)、弓形体 (*Toxoplasma* spp.) 和旋盘尾丝虫 (*O. volvulus*)。也包括由非人体细胞内寄生虫引起的其他疾病和病症,例如但不限于牛巴贝虫 (*Babesia bovis*)、犬巴贝虫 (*Babesia canis*)、吉布森巴贝虫 (*Babesia gibsoni*)、蜥蜴球孢子虫 (*Besnoitia darlingi*)、猫胞裂虫 (*Cytauxzoon felis*)、艾美球虫 (*Eimeria* spp.)、哈蒙德虫 (*Hammondia* spp.) 和泰累尔梨浆虫 (*Theileria* spp.)。具体实例包括但不限于疟疾、巴贝西虫病、锥虫病、利什曼病、弓形体病、脑膜脑炎、角膜炎、阿米巴病、贾第虫病、隐孢子虫病、等孢球虫病、环孢子虫病、微孢子虫病、蛔虫病、鞭虫病、钩虫病、类圆线虫病、弓蛔虫病、旋毛虫病、淋巴丝虫病、盘尾丝虫病、丝虫病、血吸虫病和动物裂体吸虫引起的皮炎。

[0167] 免疫缺陷病症的实例包括但不限于 2006 年 8 月 24 日公开的美国公布号 2006/0188475 的病症。具体实例包括但不限于腺苷脱氢酶缺乏症、Ig 正常或升高的抗体缺乏、共济失调毛细血管扩张 (ataxia-telangiectasia)、裸淋巴细胞综合症、普通可变性免疫缺陷病、高 IgM 的 Ig 缺乏症、Ig 重链缺失、IgA 缺乏症、伴胸腺瘤的免疫缺陷、网状组织发育不全、纳泽洛夫综合症 (Nezelof syndrome)、选择性 IgG 亚类缺乏、婴儿一时性低丙种球蛋白血症、威 - 奥综合症 (Wiscott-Aldrich syndrome)、X- 连锁无丙种球蛋白血症、X- 连锁严重联合免疫缺陷病。

[0168] CNS 病症的实例包括但不限于描述于 2005 年 6 月 30 日公开的美国公布号 2005/0143344 的病症,其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病 (Alzheimer Disease)、帕金森病 (Parkinson Disease)、亨廷顿病 (Huntington's Disease)、多发性硬化和其他神经免疫病症例如雷特综合症 (Tourette Syndrome)、谵妄 (delirium) 或在很短时间内发生的意识障碍和遗忘症,或当其他中枢神经系统损伤不存在时发生的分散型记忆损伤 (discreet memory impairment)。

[0169] CNS 损伤和相关综合症的实例包括但不限于 2006 年 6 月 8 日公开的美国公布号 2006/0122228 的那些,其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于 CNS 损伤 / 损害和相关综合症,包括但不限于原发性脑损伤、继发性脑损伤、创伤性脑损伤、局灶性脑损伤、弥散性轴突损伤、颅脑损伤、脑震荡、脑震荡后综合症、脑挫裂伤、硬膜下血肿、表皮血肿、外伤后癫痫、慢性植物状态、完全性 SCI、不完全性 SCI、急性 SCI、亚急性 SCI、慢性 SCI、脊髓中心压迫综合症、脊髓半切综合症 (Brown-Sequard syndrome)、脊髓前索综合症、脊髓圆锥综合症、马尾综合症、神经源性休克、脊髓休克、意识水平改变、头痛、恶心、呕吐、失忆、眩晕、复视、视力模糊、情绪不稳、睡眠障碍、易怒、无法集中注意力、神经质、行为障碍、认知缺陷和癫痫。

[0170] 动脉粥样硬化和相关病况的实例包括但不限于披露于 2002 年 5 月 9 日公开的美国公布号 2002/0054899 的那些,其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于所有类型的涉及动脉粥样硬化的病况,包括血管介入如血管成形术、支架术、粥样斑块切除术和移植术后的再狭窄。本文考虑所有类型的血管介入,包括心血管和肾系统疾病,例如但不限于肾血管成形术、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)、经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA)、颈动脉经皮腔内血管成形术 (PTA)、冠状动脉旁路移植术、使用支架植入的血管成形术、髂动脉、股动脉或腘动脉的外周经皮腔内介入术和使用浸渍人造移植物进行的外科干预。以下图表提供了可能需要治疗的主要系统动脉的列表,本文将其所有都考虑在内:

[0171]

动脉	所供应的身体区域
腋	肩和腋窝
肱	上臂
头臂	头、颈和臂
腹腔	分成胃左、脾和肝动脉
颈总动脉	颈
髂总	分成髂外和髂内动脉
冠状动脉	心脏
股深	股
指	手指
足背	足
颈外动脉	颈和外头部区
髂外	股动脉
股骨	股
胃部	胃
肝	肝脏、胆囊、胰腺和十二指肠
肠系膜下	降结肠、直肠和盆壁
颈内动脉	颈和内头部区
髂内	直肠、膀胱、外生殖器、臀部肌肉、子宫癌和阴道
胃左	食管和胃
中骶骨	骶骨
卵巢	卵巢
掌弓	手
腓	腓肠
腓	膝
腓	腓肠
胫后	肺部
肺	前臂
桡	肾脏
肾	胃、胰腺和脾脏
脾	肩
锁骨下	胰腺、小肠、降结肠和横结肠
肠系膜上	睾丸
睾丸	前臂
尺	

[0172] 睡眠功能障碍和相关综合症的实例包括但不限于披露于 2005 年 10 月 6 日公开的美国公布号 2005/0222209A1 的那些,其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于鼻鼾、睡眠呼吸暂停、失眠、发作性睡病、不宁腿综合症、睡惊症、睡行症、睡食症和与慢性神经或炎性病况相关的睡眠功能障碍。慢性神经或炎性病况包括但不限于复杂性区域疼痛综合

症、慢性腰痛、肌肉骨骼疼痛、关节炎、神经根病、与癌症相关的疼痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、内脏痛、膀胱疼痛、慢性胰腺炎、神经病变（糖尿病性、疱疹后、创伤性或炎性）和神经退行性疾病如帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化、亨廷顿病、运动徐缓；肌强直；帕金森病性震颤；帕金森步态；运动冻结（motion freezing）；抑郁症；长期记忆缺陷、鲁宾斯坦－泰比综合症（Rubinstein-Taybi syndrome, RTS）；痴呆；姿势不稳；运动功能减退性病症；突触核蛋白病；多系统萎缩；纹状体黑质变性；橄榄体脑桥小脑萎缩；夏－德雷格综合症（Shy-Drager syndrome）；伴帕金森特征的运动神经元病；路易体痴呆；Tau 病理疾病；进行性核上性麻痹；皮质基底节变性；额颞痴呆；淀粉样蛋白病理疾病；轻度认知损害；伴帕金森症的阿尔茨海默病；肝豆状核变性（Wilson disease）；哈－施病（Hallervorden-Spatz disease）；Chediak Hagashi 病；SCA-3 脊髓小脑性共济失调；X 连锁肌张力障碍帕金森氏病；朊病毒病；运动过度性障碍；舞蹈病；投掷症；肌张力失常性震颤；肌萎缩性侧索硬化（ALS）；CNS 创伤和肌阵挛。

[0173] 血红蛋白病和相关病症的实例包括但不限于描述于 2005 年 6 月 30 日公开的美国公布号 2005/0143420A1 的那些，其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于血红蛋白病、镰状细胞贫血和与 CD34+ 细胞分化有关的任何其他疾病。

[0174] 结核病（TB）和相关病症的实例包括但不限于描述于 2010 年 2 月 9 日公开的 PCT 公布号 WO 2010/093588 的那些，其通过引用结合到本文中。具体实例包括但不限于肺部 TB 和肺外 TB（远端 TB 病变），例如但不限于泌尿生殖器 TB（例如肾 TB）、结核性脑膜炎、粟粒型 TB、结核性腹膜炎、结核性心包炎、结核性淋巴结炎、骨与关节 TB、胃肠 TB 和肝脏 TB。在某些实施方案中，本文提供治疗、预防和 / 或控制与 TB 有关的症状的方法。实例包括但不限于咳嗽、呼吸困难、肺门淋巴结病、节段性肺膨胀不全、结节肿胀、肺小叶膨胀不全、肺空洞形成、发热、不间断头痛、恶心、困倦、恍惚、昏迷、颈项强直、虚弱和不适。

[0175] 与 TB 有关的病症常包括其它分枝杆菌感染，其症状类似于 TB 的症状。这类病症的实例包括但不限于鸟分枝杆菌复合群（MAC；鸟分枝杆菌（*M. avium*）和胞内分枝杆菌（*M. intracellulare*））、堪萨斯分枝杆菌（*M. kansasii*）、蟾蜍分枝杆菌（*M. xenopus*）、海分枝杆菌（*M. marinum*）、溃疡分枝杆菌（*M. ulcerans*）、麻风分枝杆菌（*M. leprae*）和偶然分枝杆菌（*M. fortuitum*）复合群（偶然分枝杆菌和龟分枝杆菌（*M. chelonae*））引起的病症。这些分枝杆菌引起的病症的实例包括但不限于肺病、淋巴结炎、皮肤疾病、伤口和异物感染。在某些实施方案中，本文还考虑了其它肉芽肿病的治疗、预防和 / 或控制。所述疾病的实例包括但不限于：感染原引起的疾病，例如组织胞浆菌病、隐球菌病、血吸虫病和利什曼病；变态反应引起的疾病，例如铍中毒；非感染原引起的疾病，例如吸入性肺炎和异物反应；遗传引起的疾病，例如慢性肉芽肿病和未知起因的疾病例如结节病、克罗恩病和猫抓热。

[0176] TNF α 相关病症的实例包括但不限于描述于 WO 98/03502 和 WO98/54170 的那些，二者均通过引用以其整体结合到本文中。具体实例包括但不限于：内毒素血症或中毒性休克综合征；恶病质；成人型呼吸窘迫综合征；骨吸收疾病例如关节炎；高钙血症；移植抗宿主反应；脑型疟；炎症；肿瘤生长；慢性肺部炎性疾病；再灌注损伤；心肌梗死；中风；循环性休克；类风湿性关节炎；克罗恩病；HIV 感染和 AIDS；其它病症例如类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、银屑病性关节炎和其它关节炎病况、败血性休克、脓毒症、内毒素休克、移植抗宿主病、消瘦、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、麻风

病中的 ENL、HIV、AIDS 和 AIDS 机会性感染 ;病症例如败血性休克、脓毒症、内毒素休克、血液动力型休克和脓毒症综合症、缺血后再灌注损伤、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、银屑病、充血性心力衰竭、纤维化疾病、恶病质、移植排斥、致癌或癌性状况、哮喘、自身免疫性疾病、辐射损伤和高氧肺泡损伤 ;病毒性感染,例如由疱疹病毒引起的感染 ;病毒性结膜炎 ;或特异性皮炎。

[0177] 在其它实施方案中,还包括本文提供的制剂、组合物或剂型在各种免疫学应用中的用途,特别是作为疫苗佐剂,特别抗癌疫苗佐剂,如 2007 年 3 月 1 日公开的美国公布号 2007/0048327 中披露的,其通过引用以其整体结合到本文中。这些实施方案还涉及本文提供的组合物、制剂或剂型与疫苗组合使用以治疗或预防癌症或感染性疾病和其它各种应用,例如降低变态反应或脱敏。

[0178] 5. 实施例

[0179] 参照下列实施例可更全面地理解本文提供的实施方案。这些实施例旨在说明本文提供的药物组合物和剂型,但不以任何方式限制。

[0180] 5.1. 片芯配方

[0181] 表 1 说明含有化合物 A 的片芯部分的批量制剂和口服剂量制剂。

[0182] 表 1

[0183]

	商品名	普通名称	重量%
[0184]	化合物 A		10.00%
	316, Fast-Flo®	乳糖一水合物	60.00%
	Avicel® PH-102	微晶纤维素	26.25%
	Ac-Di-Sol®	交联羧甲纤维素钠	3.00%
		硬脂酸镁	0.75%
			100.0%

[0185] 片芯配方按照上文提供的重量百分比制备。该表中,化合物 A 的值假定为 100% w/w 的效能。根据指定纯度和含水量调节实际投入重量。调节乳糖以保持批次重量。

[0186] 5.2. 包衣配方

[0187] 5.2.1. 包衣配方 1

[0188] 使用下表所列成分,制备分别具有粉色、褐色和米色的 3 个包衣配方 :2

[0189] 表 2

[0190]

成分(%w/w)	粉色	褐色	米色
聚乙烯醇	40.0	40.0	40.0
聚乙二醇/PEG 3350	20.2	20.2	20.2
滑石粉	14.8	14.8	14.8
二氧化钛	24.6	12.13	22.99
氧化铁红	0.4	1.22	1.18
氧化铁黄	-	11.65	0.43
氧化铁黑	-	-	0.4

[0191] 5.2.2. 包衣配方 2

[0192] 使用下表 3 所列成分, 制备分别具有粉色、褐色和米色的 3 个包衣配方:

[0193] 表 3

[0194]

成分(%w/w)	粉色	褐色	米色
乳糖一水合物	33.0	33.0	31.0 [正确?]
羟丙甲纤维素 6cP	31.0	31.0	31.0
聚乙二醇/PEG 3350	5.0	5.0	5.0
三醋精	4.0	4.0	4.0
二氧化钛	26.5	12.47	26.0 [正确?]
氧化铁红	0.5	2.1	1.7
氧化铁黄	-	12.43	0.6
氧化铁黑	-	-	0.7

[0195]

[0196] 5.2.3. 包衣配方 3

[0197] 使用下表 4 所列成分, 制备分别具有粉色、褐色和米色的 3 个包衣配方:

[0198] 表 4

[0199]

成分(%w/w)	粉色	褐色	米色
聚葡萄糖 FCC	26.0	26.0	26.0
羟丙甲纤维素 15cP	31.0	31.0	31.0
滑石粉	7.0	7.0	7.0
麦芽糖糊精	5.0	5.0	5.0
中链甘油三酯	2.0	2.0	2.0
二氧化钛	28.5	14.47	26.0
氧化铁红	0.5	2.1	1.7
氧化铁黄	-	12.43	0.6
氧化铁黑	-	-	0.7

[0200] 5.2.4. 包衣配方 4

[0201] 使用下表 5 所列成分,制备分别具有粉色、褐色和米色的 3 个包衣配方:

[0202] 表 5

[0203]

成分 (% w/w)	粉色	褐色	米色
聚葡萄糖 FCC	26.0	26.0	26.0
羟丙甲纤维素 15cP	31.0	31.0	31.0
滑石粉	7.0	7.0	7.0
麦芽糖糊精	5.0	5.0	5.0
二氧化钛	30.5	16.47	28.0
氧化铁红	0.5	2.1	1.7
氧化铁黄	-	12.43	0.6
氧化铁黑	-	-	0.7

[0204] 5.2.5. 包衣配方 5

[0205] 使用下表 6 所列成分,制备分别具有粉色、褐色和米色的 3 个包衣配方:

[0206] 表 6

[0207]

成分 (% w/w)	粉色	褐色	米色
聚葡萄糖 FCC	26.0	26.0	26.0
羟丙甲纤维素 15cP	31.0	31.0	31.0
滑石粉	7.0	7.0	7.0
麦芽糖糊精	5.0	5.0	5.0
三醋精	4.0	4.0	4.0
二氧化钛	26.5	12.47	24.0
氧化铁红	0.5	2.1	1.7
氧化铁黄	—	12.43	0.6
氧化铁黑	—	—	0.7

[0208]

[0209] 5.2.6. 包衣配方 6

[0210] 使用下表 7 所列成分,制备分别具有粉色、褐色和米色的 3 个包衣配方:

[0211] 表 7

[0212]

成分 (% w/w)	粉色	褐色	米色
聚葡萄糖 FCC	13.0	13.0	13.0
羟丙甲纤维素 15cP	44.0	44.0	44.0
滑石粉	7.0	7.0	7.0
麦芽糖糊精	5.0	5.0	5.0
中链甘油三酯	4.0	4.0	4.0
二氧化钛	26.5	12.47	24.0
氧化铁红	0.5	2.1	1.7
氧化铁黄	—	12.43	0.6
氧化铁黑	—	—	0.7

[0213] 5.3. 片剂 (片芯 + 包衣)

[0214] 使用下表 8 所列成分,制备包括片芯和包衣的完整片剂:

[0215]

成分(%w/w)	粉色	褐色	米色
片芯			
化合物 A	10.00	10.00	10.00
乳糖一水合物(316, Fast-Flo®)	60.00	60.00	60.00
微晶纤维素(Avicel® PH-102)	26.25	26.25	26.25
交联羧甲基纤维素钠 (Ac-di-sol®)	3.00	3.00	3.00
硬脂酸镁			
	0.75	0.75	0.75
合计	100	100	100
包衣			
聚乙烯醇	40.00	40.00	40.00
聚乙二醇/PEG 3350	20.20	20.20	20.20
滑石粉	14.80	14.80	14.80
二氧化钛	24.60	12.13	22.99
氧化铁红	0.40	1.22	1.18
氧化铁黄	-	11.65	0.43
氧化铁黑	-	-	0.40
合计	100	100	100

[0217] 5.4. 制剂的稳定性

[0218] 片剂用基于聚乙烯醇的不同的有色配方包衣。(参见上文 5.3 节)。使用有色包衣以达到片芯配方的 4% 重量增加。对于某些片剂,继续用透明包衣悬浮液包衣以达到 1% 重量增加的目标(即共计 5% 重量增加)。在升高的温度和湿度条件(40℃ /75% RH)下,将片剂放入开皿盖稳定性测试箱以评价变色。

[0219] 在 24 小时、48 小时和 72 小时后,观察到片剂没有褪色。72 小时后,观察到有色包衣和透明包衣的片剂的颜色略为发暗。结果表明上文 5.3 节描述的配方,有或没有透明包衣,都具有适当的稳定性,特别就变色而言。

[0220] 虽然本文提供某些具体实施方案的实例,但是对于本领域技术人员而言可进行各种改变和修改是显而易见的。所述修改也欲落入随附权利要求书的范围。