

DOMENIUL INVENȚIEI

Aici este descris inhibitorul de tirozin kinază Bruton (Btk), 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă, incluzând compoziții farmaceutice, solvați și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia, precum și formulări farmaceutice, care includ inhibitorul de Btk, și metode de utilizare a compozițiilor sau formulărilor de inhibitor de Btk în tratamentul bolilor sau afecțiunilor care ar beneficia de inhibarea activității Btk.

STADIUL TEHNICII

Tirozin kinaza Bruton (Btk), un membru al familiei Tec de tirozin kinaze non-receptor, este o enzimă cheie de semnalizare exprimată în toate tipurile de celule hematopoietice, cu excepția limfocitelor T și a celulelor ucigașe natural. Btk joacă un rol esențial în calea de semnalizare a celulelor B care leagă stimularea receptorului de suprafață al celulelor B (BCR) de răspunsurile intracelulare din aval.

Btk este un regulator cheie pentru dezvoltarea, activarea, semnalizarea și supraviețuirea celulelor B. În plus, Btk joacă un rol în mai multe alte căi de semnalizare a celulelor hematopoietice, de exemplu, producerea de TNF- α în macrofage mediată de receptorul de tip Toll (TLR) și de receptorul de citokine, semnalizarea receptorului de IgE (Fc ϵ RI) în mastocite, inhibarea semnalizării apoptotice Fas/APO-1 în celule limfoide din linia B și agregarea trombocitelor stimulată de colagen.

1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă este cunoscută, de asemenea, cu denumirea sa IUPAC de 1-((3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă sau 2-propen-1-onă, 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidinil-, și a fost dată denumirea USAN, ibrutinib. Diversele denumiri date pentru ibrutinib sunt folosite în mod interschimbabil aici.

US 2013/338172 A1 descrie inhibitorul de tirozin kinază Bruton (Btk) 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă, incluzând forme cristaline, solvați și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia. De asemenea, sunt dezvăluite compoziții farmaceutice care includ inhibitorul de Btk, precum și metode de utilizare a inhibitorului de Btk, singur sau în combinație cu alți agenți terapeutici, pentru tratamentul bolilor sau afecțiunilor autoimune, bolilor sau

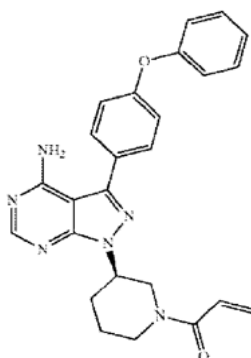
afecțiunilor heteroimune, cancerului, incluzând limfom, și al bolilor sau afecțiunilor inflamatorii. WO2014004707 dezvăluie formulări de ibrutinib.

EXPUNERE PE SCURT A INVENȚIEI

Invenția furnizează o formulare solidă de tabletă care cuprinde:

- (a) 70% g/g de ibrutinib,
- (b) 14% g/g de lactoză monohidrat
- (c) 5% g/g de celuloză microcristalină,
- (d) 2% g/g de polivinilpirolidonă
- (e) 7% g/g de croscarmeloză de sodiu;
- (f) 1% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- (g) 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- (h) 0,5% g/g de stearat de magneziu,

în care ibrutinib este un compus cu structura compusului 1,



Compus 1;

și

în care formularea solidă de tabletă este preparată utilizând un procedeu care cuprinde o metodă de granulare umedă.

Invenția furnizează, de asemenea, o astfel de formulare pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament.

EXPUNERE PE SCURT A DEZVĂLUIRII

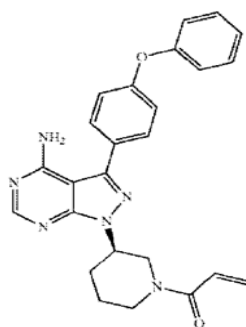
Aici este descris inhibitorul de Btk, 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă, incluzând compoziții, formulări acceptabile farmaceutic și metode de utilizare a acestora. De asemenea,

sunt descrise compoziții și formulări acceptabile farmaceutic de inhibitor de Btk, 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă, utilizate pentru fabricarea medicamentelor pentru tratamentul bolilor sau afecțiunilor care sunt asociate cu activitatea Btk. 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona este un inhibitor ireversibil de Btk. În plus, sunt descrise compoziții farmaceutice și formulări de inhibitor de Btk, 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă, și metode de utilizare a inhibitorului de Btk în tratamentul bolilor sau afecțiunilor (incluzând boli sau afecțiuni în care inhibarea ireversibilă a Btk asigură beneficii terapeutice unui mamifer care are boala sau afecțiunea).

De asemenea, aici este descris un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă printr-o metodă de granulare umedă. În plus, sunt descrise formulări farmaceutice care includ o compoziție farmaceutică de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă preparată printr-o granulare umedă

Aspectele și exemplele din prezenta dezvăluire, care constituie prezenta invenție, sunt definite în revendicările anexate.

Într-un aspect este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care ibrutinib este un compus cu structura compusului 1,



Compus 1;

și în care compoziția farmaceutică cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib.

Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la

aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde ingrediente intragranulare și extragranulare. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, în care compoziția farmaceutică este preparată utilizând o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, care cuprinde în plus cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt prezenți într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 50% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați,

maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, celuloză metilcristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat, cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat, cum ar fi crospovidonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloză de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un

liant. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloză este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal) și silicea (dioxid de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind, constau în principal din, sau constau din lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții cuprind, constau în principal din, sau constau din lactoză, polivinilpirolidonă, lauril sulfat de sodiu, crospovidonă, dioxid de siliciu coloidal, și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60%

g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind, constau în principal din, sau constau din lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu, și hidroxipropil celuloză; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, în care excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și

hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, în care excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

- a) aproximativ 69% g/g până la aproximativ 71% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 4% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În conformitate cu invenția, formularea este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

- a) 70% g/g de ibrutinib,
- b) 14% g/g de lactoză monohidrat,
- c) 5% g/g de celuloză microcristalină,
- d) 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) 7% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) 1% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal, și
- h) 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

- a) aproximativ 70% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 14% g/g de lactoză monohidrat,
- c) aproximativ 2% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) aproximativ 7% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) aproximativ 4% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) aproximativ 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) aproximativ 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

- a) aproximativ 70% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 16% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- d) aproximativ 1% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- e) aproximativ 10% g/g de crospovidonă,
- f) aproximativ 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- g) aproximativ 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

- a) aproximativ 59% g/g până la aproximativ 61% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- e) aproximativ 5% g/g până la aproximativ 7% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- f) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- g) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 934 mg.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

- a) aproximativ 59% g/g până la aproximativ 61% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 14% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 14% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 3% g/g de croscarmeloză de sodiu (intragranular),
- e) aproximativ 0,8% g/g până la aproximativ 1,2% g/g hidroxipropil celuloză,
- f) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 3% g/g de croscarmeloză de sodiu (extragranular),
- g) aproximativ 5,5 până la aproximativ 6,5% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal, și
- i) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 934 mg.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

- a) aproximativ 69% g/g până la aproximativ 71% g/g de ibrutinib,

- b) aproximativ 8% g/g până la aproximativ 9% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 8 până la aproximativ 9% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5% g/g de croscarmeloză de sodiu (intragranular),
- e) aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5% g/g de croscarmeloză de sodiu (extragranular),
- g) aproximativ 5,5 până la aproximativ 6,5% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- i) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

Lactoza utilizată aici poate fi lactoză anhidră și/sau lactoză hidratată, cum ar fi lactoză monohidrat. În unele exemple, lactoza este lactoză anhidră. În unele exemple particulare, lactoza este lactoză hidratată. În cazuri mai particulare, lactoza este lactoză monohidrat.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 800 mg.

În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este într-o cantitate de aproximativ 35 mg până la aproximativ 840 mg în fiecare tabletă. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este într-o cantitate de aproximativ 140 mg până la aproximativ 840 mg în fiecare tabletă. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este într-o cantitate de aproximativ 140 mg, aproximativ 280 mg, aproximativ 420 mg, aproximativ 560 mg sau aproximativ 840 mg în fiecare tabletă, sau în orice interval între oricare două dintre valori, incluzând valorile de capăt. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este într-o cantitate de aproximativ 560 mg. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este în formă micronizată. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, formularea este utilizată pentru administrare o dată pe zi. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, formularea este într-o formă de administrare orală care conține o cantitate eficientă terapeutic de ibrutinib.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a unei boli la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a unei boli autoimune la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a

unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici. În unele exemple, boala autoimună este artrită reumatoidă sau lupus.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a unei boli heteroimune la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici. În unele exemple, cancerul este o tulburare proliferativă cu celule B. În unele exemple, cancerul este o tulburare proliferativă cu celule B, și tulburarea proliferativă cu celule B este limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular sau leucemie limfocitară cronică. În unele exemple, cancerul este o afecțiune malignă cu celule B. În unele exemple, cancerul este o afecțiune malignă cu celule B, și o afecțiune malignă cu celule B este selectată dintre leucemie limfocitară cronică (CLL)/ limfom limfocitar mic (SLL), limfom cu celule de manta (MCL), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), și mielom multiplu. În unele exemple, cancerul este un limfom, leucemie, sau o tumoră solidă. În unele exemple, cancerul este limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom limfocitar cronic, leucemie limfocitară cronică, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmocitar/ macroglobulinemie Waldenström, limfom splenic de zonă marginală, mielom cu celule plasmatică, plasmacitom, limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom cu celule de manta, limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar de efuziune, limfom Burkitt/ leucemie sau granulomatoză limfomatoidă.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a mastocitozei la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a osteoporozei sau a tulburărilor de resorbție osoasă la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a unei boli sau afecțiuni inflamatorii la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea

la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a lupusului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

În unele exemple, formulările și metodele descrise aici pot fi utilizate pentru a trata carcinom de creier, rinichi, ficat, glandă suprarenală, vezică urinară, sân, stomac, tumori gastrice, ovar, colon, rect, prostată, pancreas, plămâni, vagin, col uterin, testicul, tract genito-urinar, esofag, laringe, piele, os sau de tiroidă, sarcom, glioblastoame, neuroblastoame, mielom multiplu, cancer gastrointestinal, în special, carcinom de colon sau adenom colorectal, o tumoră a gâtului și a capului, o hiperproliferare epidermică, psoriazis, hiperplazie de prostată, o neoplazie, o neoplazie cu caracter epitelial, adenom, adenocarcinom, keratoacantom, carcinom epidermoid, carcinom cu celule mari, carcinom pulmonar fără celule mici, limfoame, Hodgkin și non-Hodgkin, un carcinom mamar, carcinom folicular, carcinom nediferențiat, carcinom papilar, seminom, melanom sau mielom multiplu mocsit indolent.

În unele exemple, formulările și metodele descrise aici pot fi utilizate pentru a trata o afecțiune malignă a sistemului nervos central (CNS). În unele exemple, afecțiune malignă a CNS este un limfom primar al CNS. În unele exemple, limfomul primar al CNS este un gliom. În unele exemple, gliomul este astrocitom, ependimoam, oligodendrogliom. În unele exemple, afecțiunea malignă a CNS este tumoră astrocitară, cum ar fi juvenil pilocitar, subependimal, astrocitom anaplazic bine diferențiat sau moderat diferențiat; astrocitom anaplazic; glioblastom multiform; tumori ependimale, cum ar fi ependimom mixopapilar și ependimom bine diferențiat, ependimom anaplazic, ependimoblastom; tumori oligodendrogliale incluzând oligodendrogliom bine diferențiat și oligodendrogliom anaplazic; tumori mixte, cum ar fi astrocitom-ependimom mixt, astrocitom-oligodendrogliom mixt, astrocitomependimom-oligodendrogliom mixt; sau meduloblastom.

În unele exemple, formulările și metodele descrise aici pot fi utilizate pentru a trata afecțiuni maligne hematologice cum ar fi, dar fără limitare la, o leucemie, un limfom, un mielom, un limfom non-Hodgkin, un limfom Hodgkin, o afecțiune malignă cu celule T, sau o afecțiune malignă cu celule B. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este o afecțiune malignă hematologice lipsită de tratament anterior. În

unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este o afecțiune malignă hematologică recidivată sau refractară.

În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este o afecțiune malignă cu celule T. În unele exemple, afecțiunea malignă cu celule T este limfom periferic cu celule T care nu este altfel specificat (PTCL-NOS), limfom anaplazic cu celule mari, limfom angioimunoblastic, limfom cutanat cu celule T, leucemie/limfom cu celule T la adulți (ATLL), limfom blastic cu celule NK, limfom cu celule T asociat enteropatiei, limfom hematosplenic gamma-delta cu celule T, limfom limfoblastic, limfoame nazale cu celule NK/T, sau limfoame cu celule T asociate tratamentului. În unele exemple, afecțiunea malignă cu celule T este o afecțiune malignă cu celule T recidivată sau refractară. În unele exemple, afecțiunea malignă cu celule T este o afecțiunea malignă cu celule T lipsită de tratament anterior.

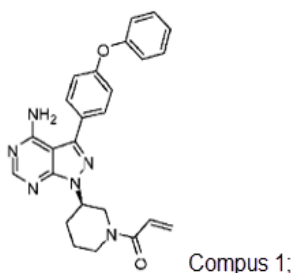
În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este o tulburare proliferativă cu celule B. În unele exemple, cancerul este leucemie limfocitară cronică (CLL), limfom limfocitar mic (SLL), CLL cu risc crescut, un limfom non-CLL/SLL, sau leucemie prolimfocitară (PLL). În unele exemple, cancerul este limfom folicular (FL), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom cu celule de manta (MCL), macroglobulinemie Waldenström, mielom multiplu, limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom Burkitt, limfom cu celule B non-Burkitt de grad înalt, limfom mediastinal primar cu celule B (PMBL), limfom imunoblastic cu celule mari, limfom limfoblastic cu precursor de celule B, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmocitar, limfom splenic de zonă marginală, mielom cu celule plasmice, plasmocitom, limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar de efuziune, sau granulomatoză limfomatoidă. În unele exemple, DLBCL este împărțit suplimentar în subtipuri: limfom difuz cu celule B mari cu celule B activate (ABC-DLBCL), limfom difuz cu celule B mari în centrul germinal (GCB DLBCL), și DLBCL cu două hit-uri (DH). În unele exemple, ABC-DLBCL este caracterizat printr-o mutație CD79B. În unele exemple, ABC-DLBCL este caracterizat printr-o mutație CD79A. În unele exemple, ABC-DLBCL este caracterizat printr-o mutație în MyD88, A20, sau printr-o combinație a acestora. În unele exemple, cancerul este leucemie mielogenă (sau mieloidă) acută sau cronică, sindrom mielodisplazic sau leucemie limfoblastică acută. În unele exemple, tulburarea proliferativă cu celule B este o tulburare proliferativă cu celule B

recidivată și refractară. În unele exemple, tulburarea proliferativă cu celule B este o tulburare proliferativă cu celule B lipsită de tratament anterior.

În unele exemple, formulările și metodele descrise aici pot fi utilizate pentru a trata fibroza. În unele exemple, fibroza nu este asociată cu boala grefă contra gazdă (GVHD). În unele exemple, fibroza nu este asociată cu GVHD sclerodermatoasă, GVHD cronică pulmonară sau GVHD cronică hepatică. În unele exemple, fibroza este a ficatului, plămânilor, pancreasului, rinichilor, măduvei osoase, inimii, pielii, intestinului sau a articulațiilor. În unele exemple, fibroza este a ficatului. În unele exemple, fibroza este a plămânilor. În unele exemple, fibroza este a pancreasului. În unele exemple, pacientul are ciroză, pancreatită cronică, sau fibroză chistică.

Într-un alt aspect este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice sau a unei formulări de tabletă care conține ibrutinib, așa cum este descris aici, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă.

Într-un alt aspect este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care ibrutinib este un compus cu structura compusului 1,



și tableta cuprinde aproximativ 560 mg de ibrutinib.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, în care ibrutinib este în formă micronizată. Într-un alt exemplu, ibrutinib este în formă uscată prin pulverizare. Într-un alt exemplu, ibrutinib nu este în formă uscată prin pulverizare. Într-un alt exemplu, dimensiunea particulelor este de aproximativ 30 microni sau mai mică. Într-un exemplu, ibrutinib este în formă micronizată și dimensiunea particulelor este de aproximativ 1-30 microni. Într-un alt exemplu, dimensiunea particulelor este de aproximativ 10 microni sau mai mică. Într-un alt exemplu, dimensiunea particulelor este <1 micron. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, în care tableta este utilizată pentru administrare orală o dată pe zi.

Într-un alt aspect, aici sunt furnizate metode de tratare a unui pacient prin administrarea Compusului 1. În unele exemple, aici este furnizată o metodă de inhibare a activității tiroin kinazei (kinazelor), cum ar fi Btk, sau de tratare a unei boli,

tulburări sau afecțiuni, care ar beneficia de inhibarea tirozin kinazei (kinazelor), cum ar fi Btk, la un mamifer, care include administrarea la mamifer a unei cantități eficiente terapeutic de Compus 1, sau de sare acceptabilă farmaceutic, metabolit activ farmaceutic, promedicament acceptabil farmaceutic sau de solvat acceptabil farmaceutic.

Într-un alt aspect, aici este furnizată utilizarea Compusului 1 pentru inhibarea activității tirozin kinazei Bruton (Btk) sau pentru tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni, care ar beneficia de inhibarea activității tirozin kinazei Bruton (Btk).

În unele exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 cristalin este administrată unui om. În unele exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 amorf este administrată unui om.

În unele exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 cristalin este administrată oral. În unele exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 amorf este administrată oral.

În unele exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 cristalin este utilizată pentru formularea unui medicament pentru inhibarea activității tirozin kinazei. În unele alte exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 cristalin este utilizată pentru formularea unui medicament pentru inhibarea activității tirozin kinazei Bruton (Btk). În unele exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 amorf este utilizată pentru formularea unui medicament pentru inhibarea activității tirozin kinazei. În unele alte exemple, o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 amorf este utilizată pentru formularea unui medicament pentru inhibarea activității tirozin kinazei Bruton (Btk).

În unele exemple, în oricare dintre exemplele dezvăluite aici (incluzând compoziții, metode, utilizări, formulări, terapie combinată etc.), Compusul 1, sau o sare sau un solvat acceptabil farmaceutic al acestuia, este optic pur (adică are puritate chirală mai mare decât 99%, prin HPLC). În unele exemple, în oricare dintre exemplele dezvăluite aici (incluzând compoziții, metode, utilizări, formulări, terapie combinată etc.), Compusul 1, sau o sare sau un solvat acceptabil farmaceutic al acestuia, este înlocuit cu: a) Compusul 1, sau o sare sau un solvat acceptabil farmaceutic al acestuia, cu puritate chirală mai mică; b) 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă, sau o sare sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia de orice puritate optică; sau c) 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-

1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă racemică sau o sare sau un solvat acceptabil farmaceutic al acesteia.

În oricare dintre exemplele dezvăluite aici (incluzând compoziții, metode, utilizări, formulări, terapie combinată, etc.), este utilizat Compus 1 amorf. În oricare dintre exemplele dezvăluite aici (incluzând compoziții, metode, utilizări, formulări, terapie combinată, etc.), este utilizat Compus 1 cristalin.

În unele exemple, în oricare dintre exemplele dezvăluite aici (incluzând compoziții, metode, utilizări, formulări, terapie combinată etc.), Compusul 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este înlocuită cu un metabolit activ al Compusului 1. În unele exemple, metabolitul activ este într-o formă cristalină. În unele exemple, metabolitul activ este într-o fază amorfă. În alte exemple, metabolitul este izolat. În unele exemple, în oricare dintre exemplele dezvăluite aici (incluzând compoziții, metode, utilizări, formulări, terapie combinată etc.), Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este înlocuit cu un promedicament al Compusului 1, sau cu un analog deuterat al compusului 1, sau al unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

FIG. 1 arată profiluri ale concentrației plasmatice medie în funcție de timp pentru ibrutinib după administrarea la câini Beagle aflați în repaus alimentar a unei doze orale unice de o formulare de capsulă, în raport cu trei formulări diferite de tabletă în formă umedă, (Doză = 140 mg).

FIG. 2 arată profiluri ale concentrației plasmatice medie în funcție de timp pentru ibrutinib după administrarea la câini Beagle aflați în repaus alimentar a unei doze orale unice de o formulare de capsulă, în raport cu două formulări diferite de tabletă în formă uscată (Doză = 140 mg).

FIG. 3 este o fotografie a exemplurilor: (A) o capsulă care cuprinde 140 mg de ibrutinib (Formulara A) și tablete din dezvoltare (B-E) concepute să cuprindă 560 mg, 420 mg, 280 mg și, respectiv, 140 mg de ibrutinib.

DESCRIERE DETALIATĂ

Diversele roluri jucate de semnalizarea Btk în diferite funcții ale celulelor hematopoietice, de exemplu, activarea receptorului de celule B, sugerează că inhibitorii de Btk cu molecule mici, cum ar fi compusul 1, sunt utili pentru reducerea riscului sau tratarea unei varietăți de boli afectate de sau care afectează multe tipuri de celule ale liniei hematopoietice incluzând, de exemplu, boli autoimune, afecțiuni sau boli heteroimune, boli inflamatorii, cancer (de ex., tulburări proliferative cu celule B), și tulburări tromboembolice. În plus, compușii inhibitori ireversibili de Btk, cum ar fi Compusul 1, pot fi utilizați pentru a inhiba un mic subset de alte tirozin kinaze care împărtășesc omologie cu Btk care au un reziduu de cisteină (incluzând un reziduu Cys 481) care poate forma o legătură covalentă cu inhibitorul ireversibil.

Aspectele și exemplele dezvoltării sunt descrise mai jos. Acele aspecte și exemple care constituie prezenta invenție sunt definite în revendicările anexate.

În unele exemple, compozițiile sau formulările de tabletă care cuprind Compusul 1 pot fi utilizate în tratamentul unei boli autoimune la un mamifer, care include, dar nu se limitează la, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, osteoartrită, boala Still, artrită juvenilă, lupus, diabet, miastenia gravis, tiroidită Hashimoto, tiroidită Ord, boala Graves, sindrom Sjögren, scleroză multiplă, sindrom GuiALLin-Barré, encefalomielită acută diseminată, boala Addison, sindrom opsoclon-mioclôn, spondilită anchilozantă, sindrom de anticorpi antifosfolipidici, anemie aplastică, hepatită autoimună, boală celiacă, sindrom Goodpasture, purpură trombocitopenică idiopatică, nevrită optică, sclerodermie, ciroză biliară primară, sindrom Reiter, arterită Takayasu, arterită temporală, anemie hemolitică autoimună la cald, granulomatoză Wegener, psoriazis, alopecie universală, boală Behcet, oboseală cronică, disautonomie, endometrioză, cistită interstițială, neuromiotonie, sclerodermie, și vulvodinie.

În unele exemple, compozițiile sau formulările de tabletă care cuprind Compusul 1 pot fi utilizate în tratamentul unei boli sau afecțiuni heteroimune la un mamifer, care includ, dar nu se limitează la, boala grefă contra gazdă, transplant, transfuzie, anafilaxie, alergii (de ex. , alergii la polenul plantelor, latex, medicamente, alimente, otrăvuri de insecte, păr de animal, piele moartă de animal, acarieni de praf sau calici de gândac), hipersensibilitate de tip I, conjunctivită alergică, rinită alergică și dermatită atopică.

În unele exemple, compozițiile sau formulările de tabletă care cuprind Compusul 1 pot fi utilizate în tratamentul unei boli inflamatorii la un mamifer, care include, dar nu se limitează la astm, boală inflamatorie intestinală, apendicită, blefarită, bronșiolită,

bronșită, bursită, cervicită, colangită, colecistită, colită, conjunctivită, cistită, dacrioadenită, dermatită, dermatomiozită, encefalită, endocardită, endometrită, enterită, enterocolită, epicondilită, epididimită, fasciită, fibrozită, gastrită, gastroenterită, hepatită, hidradenită supurativă, laringită, mastită, meningită, mielită miocardită, miozită, nefrită, ooforită, orhită, osteită, otită, pancreatită, parotită, pericardită, peritonită, faringită, pleurită, flebită, pneumonită, pneumonie, proctită, prostatită, pielonefrită, rinită, salpingită, sinuzită, stomatită, sinovită, tendinită, amigdalită, uveită, vaginită, vasculită și vulvită. În unele exemple, boala inflamatorie este astm, apendicită, blefarită, bronșiolită, bronșită, bursită, cervicită, colangită, colecistită, colită, conjunctivită, cistită, dacrioadenită, dermatită, dermatomiozită, encefalită, endocardită, endometrită, enterită, enterocolită, epicondilită, epididimită, fasciită, fibrozită, gastrită, gastroenterită, hepatită, hidradenită supurativă, laringită, mastită, meningită, mielită miocardită, miozită, nefrită, ooforită, orhită, osteită, otită, pancreatită, parotită, pericardită, peritonită, faringită, pleurită, flebită, pneumonită, pneumonie, proctită, prostatită, pielonefrită, rinită, salpingită, sinuzită, stomatită, sinovită, tendinită, amigdalită, uveită, vaginită, vasculită, sau vulvită. În unele exemple, boala autoimună este boală inflamatorie intestinală, artrită, lupus, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, osteoartrită, boala Still, artrită juvenilă, diabet, miastenia gravis, tiroidită Hashimoto, tiroidită Ord, boala Graves, sindrom Sjögren, scleroză multiplă, sindrom Guillain-Barré, encefalomielită acută diseminată, boala Addison, sindrom opsoclon-mioclon, spondilită anchilozantă, sindrom de anticorpi antifosfolipidici, anemie aplastică, hepatită autoimună, boală celiacă, sindrom Goodpasture, purpură trombocitopenică idiopatică, nevrită optică, sclerodermie, ciroză biliară primară, sindrom Reiter, arterită Takayasu, arterită temporală, anemie hemolitică autoimună la cald, granulomatoză Wegener, psoriazis, alopecie universală, boala Behcet, oboseală cronică, disautonomie, endometrioză, cistită interstițială, neuromiotonie, sclerodermie, sau vulvodinie.

În încă alte exemple, metodele descrise aici pot fi utilizate pentru a trata un cancer, de ex., tulburări proliferative cu celule B, care includ, dar nu sunt limitate la limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom limfocitar cronic, leucemie limfocitară cronică, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmocitar/macroglobulinemie Waldenström, limfom splenic de zonă marginală, mielom cu celule plasmactice, plasmocitom, limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom cu celule de

manta, limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, limfom intravasculat cu celule B mari, limfom primar de efuziune, limfom Burkitt/ leucemie, și granulomatoză limfomatoidă.

În alte exemple, metodele descrise aici pot fi utilizate pentru a trata tulburările tromboembolice, care includ, dar nu se limitează la infarct miocardic, angină pectorală (incluzând angină instabilă), reocluzii sau restenoze după angioplastie sau bypass aortocoronarian, accident vascular cerebral, ischemie tranzitorie, tulburări ocluzive arteriale periferice, embolii pulmonare, și tromboze venoase profunde.

Afecțiuni maligne hematologice

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unei afecțiuni maligne hematologice la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1.

În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este un limfom non-Hodgkin (NHL). În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este o leucemie limfocitară cronică (CLL), limfom limfocitar mic (SLL), CLL cu risc crescut, sau un limfom non-CLL/SLL. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom folicular (FL), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom cu celule de manta (MCL), macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu (MM), limfom de zonă marginală, limfom Burkitt, limfom non-Burkitt cu celule B de grad înalt, sau limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este leucemie mielogenă (sau mieloidă) acută sau cronică, sindrom mielodisplazic, leucemie limfoblastică acută sau leucemie limfoblastică acută cu precursor de celule B. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este leucemie limfocitară cronică (CLL). În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom cu celule de manta (MCL). În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL). În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), subtipul ABC. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), subtipul GCB. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este macroglobulinemie Waldenstrom (WM). În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este mielom multiplu (MM). În unele exemple, afecțiunea malignă

hematologică este limfom Burkitt. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom folicular (FL). În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom folicular transformat. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom de zonă marginală.

În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom non-Hodgkin (NHL) recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL), limfom cu celule de manta (MCL) recidivat sau refractar, limfom folicular (FL) recidivat sau refractar, CLL recidivat sau refractar, SLL recidivat sau refractar, mielom multiplu recidivat sau refractar, macroglobulinemie Waldenstrom recidivată sau refractară, mielom multiplu (MM) recidivat sau refractar, limfom de zonă marginală recidivat sau refractar, limfom Burkitt recidivat sau refractar, limfom non-Burkitt cu celule B de grad înalt recidivat sau refractar, limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este o leucemie mielogenă (sau mieloidă) acută sau cronică recidivată sau refractară, sindrom mielodisplazic recidivat sau refractar, leucemie limfoblastică acută recidivată sau refractară, sau leucemie limfoblastică acută cu precursor de celule B recidivată sau refractară. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este leucemie limfocitară cronică (CLL) recidivată sau refractară. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom cu celule de manta (MCL) recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), subtip ABC, recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), subtip GCB, recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este macroglobulinemie Waldenstrom (WM) recidivată sau refractară. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este mielom multiplu (MM) recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom Burkitt recidivat sau refractar. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este limfom folicular (FL) recidivat sau refractar.

În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este o afecțiune malignă hematologică care este clasificată ca fiind cu risc crescut. În unele exemple, afecțiunea malignă hematologică este CLL cu risc crescut sau SLL cu risc crescut.

Tulburările limfoproliferative cu celule B (BCLD-uri) sunt neoplasme ale sângelui și cuprind, printre altele, limfom non-Hodgkin, mielom multiplu și leucemie. BCLD-urile pot avea origine, fie în țesuturile limfatice (ca în cazul limfomului), fie în măduva osoasă (ca în cazul leucemiei și mielomului), și toate sunt implicate în creșterea necontrolată a limfocitelor sau a globulelor albe. Există multe subtipuri de BCLD, de ex., leucemie limfocitară cronică (CLL) și limfom non-Hodgkin (NHL). Cursul bolii și tratamentul BCLD depind de subtipul de BCLD; cu toate acestea, chiar și în cadrul fiecărui subtip, prezentarea clinică, aspectul morfologic și răspunsul la terapie sunt eterogene.

Limfoamele maligne sunt transformări neoplazice ale celulelor care se află predominant în țesuturi limfoide. Două grupuri de limfoame maligne sunt limfom Hodgkin și limfom non-Hodgkin (NHL). Ambele tipuri de limfoame se infiltrează în țesuturile reticuloendoteliale. Cu toate acestea, ele diferă în ceea ce privește celula neoplazică de origine, situsul bolii, prezența simptomelor sistemice și răspunsul la tratament (Freedman și colab., „Non-Hodgkin's Lymphomas” Chapter 134, Cancer Medicine, (o publicație aprobată a Societății Americane de Cancer, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003).

Limfoame non-Hodgkin

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui limfom non-Hodgkin la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1.

Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului non-Hodgkin recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei cantități eficiente terapeuțic de compus 1. În unele exemple, limfomul non-Hodgkin este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar, limfom cu celule de manta recidivat sau refractar, limfom folicular recidivat sau refractar, sau CLL recidivat sau refractar.

Limfoamele non-Hodgkin (NHL) sunt un grup divers de afecțiuni maligne care sunt predominant cu origine de celule B. NHL se poate dezvolta în orice organe asociate cu sistemul limfatic, cum ar fi splină, ganglioni limfatici sau amigdale, și poate să apară la orice vârstă. NHL este adesea marcat de ganglioni limfatici măriți, febră și

scădere în greutate. NHL este clasificat ca NHL, fie cu celule B, fie cu celule T. Limfoamele legate de tulburări limfoproliferative după transplant de măduvă osoasă sau de celule stem sunt de obicei NHL cu celule B. În schema de clasificare a formulării de lucru, NHL a fost împărțit în categorii de grad scăzut, intermediar și înalt, în virtutea istoriei lor naturale (vezi „Proiectul de clasificare patologică a limfomului non-Hodgkin”, Cancer 49 (1982): 2112-2135). Limfoamele de grad scăzut sunt indolente, cu o supraviețuire medie de 5 până la 10 ani (Horning și Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475). Deși chimioterapia poate induce remisiuni în majoritatea limfoamelor indolente, vindecările sunt rare și majoritatea pacienților recidivează în cele din urmă, necesitând terapie suplimentară. Limfoamele de grad mediu și înalt sunt tumori mai agresive, dar au șanse mai mari de vindecare prin chimioterapie. Cu toate acestea, o proporție semnificativă din acești pacienți va recidiva și va necesita tratament suplimentar.

O listă nelimitativă de NHL cu celule B include limfom Burkitt (de ex., limfom Burkitt endemic și limfom Burkitt sporadic), limfom cutanat cu celule B, limfom cutanat de zonă marginală (MZL), limfom difuz cu celule mari (DLBCL), limfom difuz mixt cu celule mici și mari, limfom difuz cu celule mici scindate, limfom limfocitar difuz cu celule mici, limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom folicular, limfom folicular cu celule mici scindate (gradul 1), limfom folicular mixt cu celule mici scindate și celule mari (gradul 2), limfom folicular cu celule mari (gradul 3), limfom intravascular cu celule B mari, limfom limfomatos intravascular, limfom imunoblastic cu celule mari, limfom cu celule mari (LCL), limfom limfoblastic, limfom MALT, limfom cu celule de manta (MCL), limfom imunoblastic cu celule mari, limfom limfoblastic cu precursor de celule B, limfom cu celule de manta, leucemie limfocitară cronică (CLL)/limfom limfocitar mic (SLL), limfom cu țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) - limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom mediastinal cu celule B mari, limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom splenic cu celule B de zonă marginală, limfom mediastinal primar cu celule B, limfom limfoplasmocitar, leucemie cu celule păroase, macroglobulinemie Waldenstrom și limfom primar al sistemului nervos central (CNS). Limfoame non-Hodgkin suplimentare sunt avute în vedere în sfera de întindere a prezentei dezvăluiri și sunt evidente pentru persoane cu calificare obișnuită în domeniu.

DLBCL

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui DLCBL la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a DLCBL recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Așa cum este utilizat aici, termenul "limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)" se referă la un neoplasm al limfocitelor B din centrul germinativ cu un model de creștere difuz și un indice de proliferare intermediar - crescut. DLBCL-urile reprezintă aproximativ 30% din toate limfoamele și pot prezenta mai multe variante morfologice, incluzând subtipurile centroblastice, imunoblastice, bogate în celule T/histiocite, anaplazice și plasmoblastice. Testele genetice au arătat că există diferite subtipuri de DLBCL. Aceste subtipuri par să aibă perspective (prognoze) și răspunsuri diferite la tratament. DLBCL poate afecta orice grup de vârstă, dar apare mai ales la persoane în vârstă (vârsta medie este la mijlocul vârstei de 60 de ani).

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului difuz cu celule B mari, subtipul de tip cu celule B activate (ABC-DLBCL), la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unui inhibitor ireversibil de Btk într-o cantitate de la 300 mg/zi până la, inclusiv, 1000 mg/zi. Se crede că subtipul ABC de limfom difuz cu celule B mari (ABC-DLBCL) provine din celule B după germinare care sunt oprite în timpul diferențierii plasmatică. Subtipul ABC al DLBCL (ABC-DLBCL) reprezintă aproximativ 30% din totalul diagnosticelor de DLBCL. Este considerat cel mai puțin vindecabil dintre subtipurile moleculare de DLBCL și, ca atare, pacienții diagnosticați cu ABC-DLBCL prezintă de obicei proporții de supraviețuire semnificativ reduse în comparație cu persoanele cu alte tipuri de DLCBL. ABC-DLBCL este cel mai frecvent asociat cu translocațiile cromozomiale care dereglează regulatorul principal al centrului germinal BCL6 și cu mutații care inactivează gena PRDM1, care codifică un represor transcripțional necesar pentru diferențierea celulelor plasmatică.

O cale de semnalizare deosebit de relevantă în patogeneza ABC-DLBCL este cea mediată de complexul factor de transcripție nuclear (NF)- κ B. Familia NF- κ B cuprinde 5 membri (p50, p52, p65, c-rel și RelB) care formează homo- și heterodimeri

și funcționează ca factori transcripționali pentru a media o varietate de proliferare, apoptoză, răspunsuri inflamatorii și imune, și sunt esențiali pentru dezvoltarea normală și supraviețuirea celulelor B. NF-κB este utilizat pe scară largă de celulele eucariote ca un regulator al genelor care controlează proliferarea și supraviețuirea celulelor. Ca atare, multe tipuri diferite de tumori umane au NF-κB reglat eronat: adică NF-κB este activ constitutiv. NF-κB activ activează expresia genelor care mențin celula în proliferare și protejează celula de condiții care altfel ar determina-o să moară prin apoptoză.

Dependența DLBCL-urilor ABC de NF-κB depinde de o cale de semnalizare în amonte de kinaza IκB compusă din CARD11, BCL10 și MALT1 (complexul CBM). Interferența cu calea CBM stinge semnalizarea NF-κB în celulele ABC DLBCL și induce apoptoza. Baza moleculară pentru activitatea constitutivă a căii NF-κB este un subiect de investigație actuală, dar unele modificări somatice ale genomului DLBCL-urilor ABC invocă în mod clar această cale. De exemplu, mutațiile somatice ale domeniului spiralat al lui CARD11 din DLBCL fac această proteină de schelă de semnalizare capabilă să nucleeze spontan interacțiunea proteină-proteină cu MALT1 și BCL10, provocând activitatea IKK și activarea NF-κB. Activitatea constitutivă a căii de semnalizare a receptorului de celulă B a fost implicată în activarea NF-κB în DLBCL-urile ABC cu CARD11 de tip sălbatic, și aceasta este asociată cu mutații în cozile citoplasmice ale subunităților receptorului de celule B CD79A și CD79B. Mutațiile de activare oncogenă în adaptorul de semnalizare MYD88 activează NF-κB și este sinergică cu semnalizarea receptorului de celulă B în susținerea supraviețuirii celulelor ABC DLBCL. În plus, mutații de inactivare într-un regulator negativ al căii NF-κB, A20, apar aproape exclusiv în ABC DLBCL.

Într-adevăr, modificări genetice care afectează mai multe componente ale căii de semnalizare NF-κB au fost identificate recent la mai mult de 50% dintre pacienții cu ABC-DLBCL, în care aceste leziuni promovează activarea constitutivă a NF-κB, contribuind astfel la creșterea limfomului. Acestea includ mutații ale CARD11 (~ 10% din cazuri), o proteină de schelă citoplasmică specifică limfocitelor care, împreună cu MALT1 și BCL10, formează semnalozomul BCR, care transmite semnale de la receptorii de antigen către mediatorii din aval ai activării NF-κB. O fracțiune și mai mare de cazuri (~30%) poartă leziuni genetice bialelice care inactivează regulatorul negativ al NF-κB, A20. În plus, au fost observate niveluri crescute de expresie a genelor țintă NF-κB în probe tumorale de ABC-DLBCL. *Vezi, de ex., U. Klein și colab., (2008),*

Nature Reviews Immunology 8:22-23; RE. Davis și colab., (2001), Journal of Experimental Medicine 194:1861-1874; G. Lentz și colab., (2008), Science 319:1676-1679; M. Compagno și colab., (2009), Nature 459:712-721; și L. Srinivasan și colab., (2009), Cell 139:573-586).

Celule de DLBCL de subtip ABC, cum ar fi OCI-Ly10, au semnalizare BCR activă cronic și sunt foarte sensibile la inhibitorul de Btk descris aici. Inhibitorul ireversibil de Btk descris aici inhibă puternic și ireversibil creșterea OCI-Ly10 (EC_{50} la expunere continuă = 10 nM, EC_{50} la puls de 1 oră = 50 nM). În plus, în OCI-Ly10 se observă inducerea apoptozei, așa cum este arătat prin activarea capzazei, citometrie în flux Annexin-V, și creșterea fracțiunii sub-GO. Atât celulele sensibile, cât și cele rezistente exprimă Btk la niveluri similare, și situsul activ al Btk este ocupat complet de inhibitor în ambele, așa cum este arătat folosind o sondă de afinitate marcată fluorescent. Este arătat că celulele OCI-Ly10 au semnalizare BCR activă cronic la NF- κ B care este inhibată, în funcție de doză, de către inhibitorii de Btk descriși aici. Activitatea inhibitorilor de Btk în liniile celulare studiate aici este, de asemenea, caracterizată prin compararea profilurilor de transducție a semnalului (Btk, PLC γ , ERK, NF- κ B, AKT), a profilurilor de secreție de citokine și a profilurilor de expresie a ARNm, atât cu stimulare BCR, cât și fără stimulare, și au fost observate diferențe semnificative în aceste profiluri care conduc la biomarkeri clinici care identifică cele mai sensibile populații de pacienți la tratamentul cu inhibitor de Btk. *Vezi* brevetul U.S. Nr. 7,711,492 și Staudt și colab., Nature, Vol. 463, 7 ianuarie 2010, p. 88-92, al căror conținut este încorporat în întregime prin referință.

Limfom folicular

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui limfom folicular la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului folicular recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Așa cum este utilizat aici, termenul "limfom folicular" se referă la oricare dintre mai multe tipuri de limfom non-Hodgkin în care celulele limfomatoase sunt grupate în

noduli sau foliculi. Termenul folicular este folosit deoarece celulele tind să crească într-un model circular sau nodular în ganglionii limfatici. Vârsta medie pentru persoanele cu acest limfom este de aproximativ 60 de ani.

CLL/SLL

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui CLL sau SLL la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a CLL sau SLL recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Leucemie limfocitară cronică și limfom limfocitar mic (CLL/SLL) sunt considerate în mod obișnuit ca aceeași boală cu manifestări ușor diferite. Locul în care se adună celulele canceroase determină dacă se numește CLL sau SLL. Atunci când celulele canceroase se găsesc în principal în ganglionii limfatici, structuri în formă de boabe de lima ale sistemului limfatic (un sistem, în principal, de vase minuscule care se găsesc în organism), aceasta se numește SLL. SLL reprezintă aproximativ 5% până la 10% din toate limfoamele. Atunci când majoritatea celulelor canceroase se află în sânge și în măduva osoasă, aceasta se numește CLL.

Atât CLL, cât și SLL sunt boli cu creștere lentă, deși CLL, care este mult mai frecventă, tinde să crească mai lent. CLL și SLL sunt tratate în același mod. De obicei, nu sunt considerate vindecabile cu tratamente standard, dar în funcție de stadiul și rata de creștere a bolii, majoritatea pacienților trăiesc mai mult de 10 ani. Ocazional, în timp, aceste limfoame cu creștere lentă se pot transforma într-un tip de limfom mai agresiv.

Leucemie limfoidă cronică (CLL) este cel mai frecvent tip de leucemie. Se estimează că 100.760 de persoane din Statele Unite trăiesc cu CLL sau sunt în remisie. Majoritatea (>75%) persoanelor nou diagnosticate cu CLL au peste 50 de ani. În prezent, tratamentul pentru CLL se concentrează pe controlul bolii și al simptomelor acesteia, mai degrabă decât pe o vindecare totală. CLL este tratată prin chimioterapie, radioterapie, terapie biologică sau transplant de măduvă osoasă. Simptomele sunt uneori tratate chirurgical (înlăturarea prin splenectomie a splinei mărite) sau prin

radioterapie („decupare” a ganglionilor limfatici umflați). Deși CLL progresa lent în majoritatea cazurilor, este considerată în general incurabilă. Anumite CLL sunt clasificate ca fiind cu risc crescut. Așa cum este utilizat aici, "CLL cu risc crescut" înseamnă CLL caracterizată prin cel puțin una dintre următoarele 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) IgVH nemutată împreună cu ZAP-70+ și/sau CD38+; sau 4) trisomie 12.

Tratamentul CLL este administrat, de obicei, atunci când simptomele clinice ale pacientului sau hemoleucograma indică faptul că boala a progresat până la un punct în care poate afecta calitatea vieții pacientului.

Leucemie limfocitară mică (SLL) este foarte asemănătoare cu CLL descrisă mai sus și este, de asemenea, un cancer cu celule B. În SLL limfocitele anormale afectează în principal ganglionii limfatici. Cu toate acestea, în CLL celulele anormale afectează în principal sângele și măduva osoasă. Splina poate fi afectată în ambele afecțiuni. SLL reprezintă aproximativ 1 din 25 din toate exemplele de limfom non-Hodgkin. Poate să apară oricând de la vârsta adultă tânără până la bătrânețe, dar este rar sub vârsta de 50 de ani. SLL este considerat un limfom indolent. Aceasta înseamnă că boala progresa foarte lent, iar pacienții tind să trăiască mulți ani după diagnostic. Cu toate acestea, majoritatea pacienților sunt diagnosticați cu boală avansată și, deși SLL răspunde bine la o varietate de medicamente pentru chimioterapie, este în general considerat a fi incurabil. Deși unele tipuri de cancer tind să apară mai des la un gen sau altul, exemplele și decesele cauzate de SLL sunt împărțite în mod egal între bărbați și femei. Vârsta medie la momentul diagnosticului este de 60 de ani.

Deși SLL este indolent, este persistent progresiv. Tiparul obișnuit al acestei boli este unul al ratelor crescute de răspuns la radioterapie și/sau chimioterapie, cu o perioadă de remisie a bolii. Aceasta este urmată luni sau ani mai târziu de o recădere inevitabilă. Tratarea din nou conduce din nou la un răspuns, dar din nou boala va recidiva. Aceasta înseamnă că, deși prognosticul pe termen scurt al SLL este destul de bun, în timp, mulți pacienți dezvoltă complicații fatale ale bolii recidivate. Având în vedere vârsta persoanelor diagnosticate în mod obișnuit cu CLL și SLL, este nevoie în domeniu de un tratament simplu și eficient al bolii cu efecte secundare minime care să nu afecteze calitatea vieții pacientului. Prezenta invenție îndeplinește această nevoie de lungă durată în domeniu.

Limfom cu celule de manta

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui limfom cu celule de manta la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului cu celule de manta recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Așa cum este utilizat aici, termenul "limfom cu celule de manta" se referă la un subtip de limfom cu celule B, determinat de celule B de centru pregerminal neafectate de antigen CD5 pozitiv din zona mantalei care înconjoară foliculii normali ai centrului germinal. Celulele MCL în general supraexprimă ciclina D1 din cauza unei translocări cromozomiale t(11:14) în ADN. Mai precis, translocarea este la t(11;14)(q13;q32). Doar aproximativ 5% dintre limfoame sunt de acest tip. Celulele sunt de dimensiuni mici spre mijlocii. Bărbații sunt cel mai des afectați. Vârsta medie a pacienților este la începutul vârstei de 60 de ani. Atunci când este diagnosticat, limfomul este de obicei larg răspândit, implicând ganglionii limfatici, măduva osoasă și, foarte des, splina. Limfomul cu celule de manta nu este un limfom cu creștere rapidă, dar este dificil de tratat.

Limfom cu celule B de zonă marginală

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui limfom cu celule B de zonă marginală la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului cu celule B de zonă marginală refractar sau recidivat la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Așa cum este utilizat aici, termenul "limfom cu celule B de zonă marginală" se referă la un grup de neoplasme cu celule B înrudite care implică țesuturile limfoide de zonă marginală, zona neregulată din afara zonei mantalei foliculare. Limfoamele de zonă marginală reprezintă aproximativ 5% până la 10% din limfoame. Celulele din

aceste limfoame arată la microscop ca fiind mici. Există 3 tipuri principale de limfoame de zonă marginală, incluzând limfoame extraganglionare cu celule B de zonă marginală, limfoame ganglionare cu celule B de zonă marginală și limfoame splenice de zonă marginală.

MALT

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui MALT la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei cantități de compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a MALT recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Termenul "limfom de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT)", așa cum este utilizat aici, se referă la manifestările extraganglionare ale limfoamelor de zonă marginală. Majoritatea limfoamelor MALT este de grad scăzut, deși o minoritate, fie se manifestă inițial ca limfom non-Hodgkin (NHL) de grad intermediar, fie evoluează din forma de grad scăzut. Majoritatea limfoamelor MALT apare în stomac și aproximativ 70% din limfoamele MALT gastrice sunt asociate cu infecție cu *Helicobacter pylori*. Au fost identificate mai multe anomalii citogenetice, cele mai frecvente fiind trisomia 3 sau $t(11;18)$. Multe dintre aceste alte limfoame MALT au fost, de asemenea, legate de infecții cu bacterii sau virusuri. Vârsta medie a pacienților cu limfom MALT este de aproximativ 60 de ani.

Limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului ganglionar cu celule B de zonă

marginală recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Termenul „limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală” se referă la un limfom cu celule B indolent care se găsește mai ales în ganglionii limfatici. Boala este rară și reprezintă doar 1% din toate limfoamele non-Hodgkin (NHL). Este cel mai frecvent diagnosticată la pacienți în vârstă, femeile fiind mai susceptibile decât bărbații. Boala este clasificată ca un limfom de zonă marginală deoarece mutația are loc în zona marginală a celulelor B. Din cauza limitării sale în ganglionii limfatici, această boală este clasificată, de asemenea, ca ganglionară.

Limfom splenic cu celule B de zonă marginală

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui limfom splenic cu celule B de zonă marginală la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului splenic cu celule B de zonă marginală recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Termenul „limfom splenic cu celule B de zonă marginală” se referă la limfom specific cu celule B mici de grad scăzut, care este încorporat în clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății. Trăsături caracteristice sunt splenomegalie, limfocitoză moderată cu morfologie viloasă, modelul intrasinusoidal de implicare a diferitelor organe, în special, a măduvei osoase, și cursul relativ indolent. Progresia tumorii cu creșterea formelor blastice și comportamentul agresiv sunt observate la o minoritate de pacienți. Studiile moleculare și citogenetice au arătat rezultate eterogene, probabil din cauza lipsei criteriilor de diagnosticare standardizate.

Limfom Burkitt

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui limfom Burkitt la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ

a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a limfomului Burkitt recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Termenul „limfom Burkitt” se referă la un tip de limfom non-Hodgkin (NHL) care afectează de obicei copiii. Este un tip extrem de agresiv de limfom cu celule B care adesea debutează și implică părți ale corpului, altele decât ganglionii limfatici. În ciuda naturii sale de creștere rapidă, limfomul Burkitt este adesea vindecabil cu terapii intensive moderne. Există două tipuri mari de limfom Burkitt - tipurile sporadice și cele endemice:

Limfom Burkitt endemic: boala implică copiii mult mai mult decât adulții și este legată de infecția cu virus Epstein Barr (EBV) în 95% din cazuri. Apare, în principal, în Africa ecuatorială, unde aproximativ jumătate din toate cancerele din copilărie sunt limfom Burkitt. În mod caracteristic, are șanse mari de a implica osul maxilarului, o trăsătură destul de distinctivă care este rară la Burkitt sporadic. De asemenea, implică de obicei abdomenul.

Limfom Burkitt sporadic: Tipul de limfom Burkitt care afectează restul lumii, incluzând Europa și America, este tipul sporadic. Aici, de asemenea, este în principal o boală la copii. Legătura dintre virusul Epstein Barr (EBV) nu este la fel de puternică ca în cazul tipului endemic, deși dovezi directe ale infecției cu EBV sunt prezente la unu din cinci pacienți. Mai mult decât implicarea ganglionilor limfatici, abdomenul este afectat în mod semnificativ la peste 90% dintre copii. Implicarea măduvei osoase este mai frecventă decât în tipul sporadic.

Macroglobulinemie Waldenstrom

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unei macroglobulinemii Waldenstrom la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de compus 1. Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a macroglobulinemiei Waldenstrom recidivată sau refractară la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la

individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Termenul „macroglobulinemie Waldenstrom”, cunoscut și cu denumirea de limfom limfoplasmocitar, este cancer care implică un subtip de globule albe denumite limfocite. El este caracterizat printr-o proliferare clonală necontrolată a limfocitelor B diferențiate terminal. De asemenea, el este caracterizat prin celulele limfomului care produc un anticorp numit imunoglobulină M (IgM). Anticorpul IgM circulă în sânge în cantități mari și provoacă îngroșarea părții lichide a sângelui, ca siropul. Acest lucru poate conduce la scăderea fluxului sanguin către multe organe, ceea ce poate cauza probleme cu vederea (din cauza circulației slabe în vasele de sânge din partea din spate a ochilor) și probleme neurologice (cum ar fi dureri de cap, amețeli și confuzie) cauzate de fluxul sanguin slab în interiorul creierului. Alte simptome pot include senzație de oboseală și slăbiciune și tendință de a sângera cu ușurință. Etiologia de bază nu este pe deplin înțeleasă, dar au fost identificați o serie de factori de risc, incluzând locusul 6p21.3 de pe cromozomul 6. Există o creștere de 2 până la de 3 ori a riscului de a dezvolta WM la persoane cu antecedente personale de boli autoimune cu autoanticorpi, și riscuri deosebit de crescute asociate cu hepatită, virusul imunodeficienței umane și rickettsioză.

Mielom multiplu

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui mielom la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a mielomului recidivat sau refractar la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Mielom multiplu, cunoscut, de asemenea, ca MM, mielom, mielom cu celule plasmatică sau ca boală Kahler (după Otto Kahler) este un cancer al globulelor albe cunoscute ca celule plasmatică. Un tip de celulă B, celulele plasmatică sunt o parte crucială a sistemului imunitar responsabil pentru producerea de anticorpi la oameni și alte vertebrate. Sunt produse în măduva osoasă și sunt transportate prin sistemul limfatic.

Leucemie

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unei leucemii la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate de Compus 1. Aici este dezvăluită în plus, în anumite exemple, o metodă de tratare a leucemiei recidivată sau refractară la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei compoziții sau a unei formulări de tabletă descrisă aici, care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic de Compus 1.

Leucemie este un cancer al sângelui sau al măduvei osoase caracterizat printr-o creștere anormală a celulelor sanguine, de obicei, a leucocitelor (globule albe). Leucemie este un termen larg care acoperă un spectru de boli. Prima diviziune este între formele sale acute și cronice: (i) leucemia acută este caracterizată prin creșterea rapidă a celulelor sanguine imature. Această aglomerare face ca măduva osoasă să nu poată produce celule sanguine sănătoase. Tratamentul imediat este necesar în leucemie acută din cauza progresiei și acumulării rapide a celulelor maligne, care apoi se revarsă în fluxul sanguin și se răspândesc în alte organe ale corpului. Formele acute de leucemie sunt cele mai frecvente forme de leucemie la copii; (ii) leucemia cronică se distinge prin acumularea excesivă de globule albe relativ mature, dar încă anormale. De obicei, durează luni sau ani pentru a progresa, celulele sunt produse într-o proporție mult mai mare decât celulele normale, rezultând multe globule albe anormale în sânge. Leucemia cronică apare mai ales la persoanele în vârstă, dar teoretic poate să apară la orice grupă de vârstă. În plus, bolile sunt împărțite în funcție de tipul de celule sanguine afectate. Această împărțire împarte leucemiile în leucemii limfoblastice sau limfocitare și leucemii mieloide sau mielogene: (i) leucemii limfoblastice sau limfocitare, modificarea canceroasă are loc într-un tip de celulă medulară care în mod normal formează limfocite, care sunt celule ale sistemului imunitar care luptă împotriva infecțiilor; (ii) leucemii mieloide sau mielogene, modificarea canceroasă are loc într-un tip de celule ale măduvei care în mod normal formează globule roșii, alte tipuri de globule albe, și trombocite.

În cadrul acestor categorii principale, există mai multe subcategorii, incluzând, dar fără limitare la, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie limfoblastică acută cu precursor de celule B (precursor B-ALL precursor; denumită, de asemenea, precursor

B - leucemie limfoblastică), Leucemie mielogenă acută (AML), leucemie mielogenă cronică (CML) și leucemie cu celule păroase (HCL). În consecință, aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a leucemiei limfoblastice acute (ALL), a leucemiei limfoblastice acute cu precursor de celule B (precursor B-ALL; denumită, de asemenea, precursor B - leucemie limfoblastică), a leucemiei mielogene acute (AML), a leucemiei mielogene cronice (CML) sau a leucemiei cu celule păroase (HCL) la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei cantități de Compus 1. În unele exemple, leucemia este o leucemie recidivată sau refractară. În unele exemple, leucemia este o leucemie limfoblastică acută (ALL) acută recidivată sau refractară, leucemie limfoblastică acută cu precursor de celule B recidivată sau refractară (precursor B-ALL; denumită, de asemenea, precursor B - leucemie limfoblastică), leucemie mielogenă acută (ML) recidivată sau refractară, leucemie mielogenă cronică (CML) recidivată sau refractară, sau leucemie cu celule păroase (HCL) recidivată sau refractară.

Sunt cunoscute simptome, teste de diagnosticare și teste de prognostic pentru fiecare dintre afecțiunile menționate mai sus. Vezi, de exemplu, Harrison's Principles of Internal Medicine©", ed. a 16-a, 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey și colab. (2006), Cytojournal 3(24), și sistemul de clasificare „Revised European American Limfom” (REAL) (vezi, de exemplu, site-ul web întreținut de Institutul Național al Cancerului).

Un număr de modele animale sunt utile pentru stabilirea unui interval de doze eficiente terapeutic de compuși inhibitori ireversibili de Btk, cum ar fi Compusul 1, pentru tratarea oricăreia dintre bolile de mai sus.

Eficacitatea terapeutică a Compusului 1 pentru oricare dintre bolile de mai sus poate fi optimizată în timpul unui curs de tratament. De exemplu, un subiect care este tratat poate fi supus unei evaluări de diagnosticare pentru a corela ameliorarea simptomelor bolii sau a patologiilor cu inhibarea *in vivo* a activității Btk realizată prin administrarea unei doze date de Compus 1. Teste celulare cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru a determina activitatea Btk *in vivo*, în prezența sau în absența unui inhibitor ireversibil de Btk. De exemplu, deoarece Btk activat este fosforilat la tirozina 223 (Y223) și tirozina 551 (Y551), colorarea imunocitochimică fosfo-specifică a celulelor P-Y223 sau P-Y551-pozitive poate fi utilizată pentru a detecta sau cuantifica activarea Btk într-o populație de celule (de ex., prin analiza FACS a celulelor colorate față de cele necolorate). Vezi, de exemplu, Nisitani și colab. (1999), Proc. Natl. Acad.

Sci, USA 96:2221-2226. Astfel, cantitatea de compus inhibitor de Btk care este administrată unui subiect poate fi crescută sau scăzută după cum este necesar, astfel încât să se mențină un nivel de inhibare a Btk optim pentru tratarea stadiului de boală a subiectului.

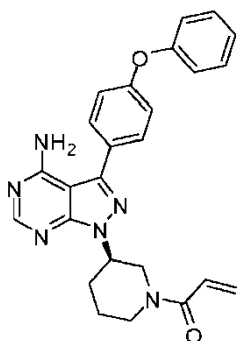
Compusul 1 poate inhiba ireversibil Btk și poate fi utilizat pentru a trata mamifere care suferă de afecțiuni sau boli dependente de tirozin kinaza Bruton sau mediate de tirozin kinaza Bruton, incluzând, dar fără limitare la, cancer, boli autoimune și alte boli inflamatorii. Compusul 1 a arătat eficacitate pentru o mare varietate de boli și afecțiuni care sunt descrise aici.

În unele exemple, Compusul 1 este utilizat pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea oricăreia dintre afecțiunile de mai sus (de ex., boli autoimune, boli inflamatorii, tulburări de alergie, tulburări proliferative cu celule B, sau tulburări tromboembolice).

Compus 1 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia

Compusul inhibitor de Btk descris aici (adică Compusul 1) este selectiv pentru Btk și kinaze care au un reziduu de cisteină într-o poziție de secvență de aminoacizi a tirozin kinazei care este omoloagă cu poziția secvenței de aminoacizi a cisteinei 481 din Btk. Compusul inhibitor de Btk poate forma o legătură covalentă cu Cys 481 a Btk (de ex., printr-o reacție Michael).

„Compus 1” sau „1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă” sau “1-((3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă” sau „2-propen-1-onă, 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidinil-” sau ibrutinib sau orice altă denumire adecvată se referă la compusul cu următoarea structură:



Din compusul 1 se formează o mare varietate de săruri acceptabile farmaceutic, și include:

- săruri de adiție acidă formate prin reacția Compusului 1 cu un acid organic, care include acizi alifatici mono și dicarboxilici, acizi alcanoici substituiți la fenil, acizi alcanoici hidroxil, acizi alcandioici, acizi aromatici, acizi sulfonici alifatici și aromatici, aminoacizi, etc., și includ, de exemplu, acid acetic, acid trifluoracetic, acid propionic, acid glicolic, acid piruvic, acid oxalic, acid maleic, acid malonic, acid succinic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid benzoic, acid cinamic, acid mandelic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid p-toluensulfonic, acid salicilic, și altele asemenea;

- săruri de adiție acidă formate prin reacția Compusului 1 cu un acid anorganic, care include acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid iodhidric, acid fluorhidric, acid fosforic, și altele asemenea.

Termenul "săruri acceptabile farmaceutic" cu referire la Compusul 1 se referă la o sare a Compusului 1, care nu provoacă iritare semnificativă unui mamifer la care este administrat, și nu anulează în mod substanțial activitatea și proprietățile biologice ale compusului.

Trebuie să se înțeleagă că o referire la o sare acceptabilă farmaceutic include formele cu adăugare de solvent (solvați). Solvații conțin cantități stoechiometrice sau nestoichiometrice de solvent și se formează în timpul procesului de formare sau izolare a produsului cu solvenți acceptabili farmaceutic, cum ar fi apă, etanol, metanol, metil terț-butil eter (MTBE), eter diizopropilic (DIPE), acetat de etil, acetat de izopropil, alcool izopropilic, metil izobutil cetonă (MIBK), metil etil cetonă (MEK), acetonă, nitrometan, tetrahidrofuran (THF), diclormetan (DCM), dioxan, heptani, toluen, anisol, acetonitril, și altele asemenea. Într-un aspect, solvații sunt formați utilizând, dar fără limitare la, solvent (solvenți) din clasa 3. Categoriile de solvenți sunt definite, de exemplu, în Conferința Internațională pentru Armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman (ICH), „Impurități: Ghid pentru solvenți reziduali, Q3C(R3), (noiembrie 2005). Se formează hidrați atunci când solventul este apă, sau se formează alcoolați atunci când solventul este alcool. În unele exemple, solvații Compusului 1 sau ai sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestuia sunt preparați sau formați în mod convenabil în timpul proceselor descrise aici. În unele exemple, solvații Compusului 1 sunt anhidre. În unele exemple, Compusul 1, sau sărurile acceptabile

farmaceutic ale acestuia, există în formă nesolvată. În unele exemple, Compusul 1, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, există în formă nesolvată și sunt anhidre.

În încă alte exemple, Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este preparat în diferite forme, incluzând, dar fără limitare la, fază amorfă, forme cristaline, forme măcinate și forme de nano-particule. În unele exemple, Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este amorf. În unele exemple, Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este amorf și anhidru. În unele exemple, Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este cristalin. În unele exemple, Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este cristalin și anhidru.

În unele exemple, Compusul 1 este preparat așa cum este evidențiat în brevetul US nr. 7.514.444.

Terminologie anume

Cu excepția cazului în care este definit altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație pe care o înțelege în mod obișnuit o persoană de specialitate în domeniul căruia îi aparține obiectul revendicat. Trebuie să se înțeleagă că descrierea generală de mai sus și următoarea descriere detaliată sunt doar exemplificatoare și explicative și nu limitează niciun obiect revendicat. În această cerere, utilizarea singularului include pluralul, cu excepția cazului în care se specifică altfel. Trebuie remarcat faptul că, așa cum este utilizat în descriere și în revendicările anexate, formele de singular „o”, „un” și „-ul” includ referiri la plural, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel. În această cerere, folosirea „sau” înseamnă „și/sau” cu excepția cazului în care se specifică altfel. În plus, utilizarea termenului „incluzând”, precum și a altor forme, cum ar fi „include”, „includ” și „inclus”, nu este limitativă.

Titlurile secțiunilor folosite aici sunt doar în scopuri de organizare și nu trebuie interpretate ca limitând obiectul descris. Toate documentele sau părțile de documente citate în cerere, incluzând, dar fără limitare la, brevete, cereri de brevet, articole, cărți, manuale și tratate, sunt încorporate în mod expres în întregime prin referință pentru orice scop.

Așa cum este utilizat aici, termenul "care cuprinde" sau variantele sale gramaticale este destinat să însemne că compozițiile și metodele, etc., includ elementele citate, dar nu le exclud pe altele. „Constând în principal din” sau variantele gramaticale ale acesteia, atunci când sunt utilizate pentru a defini compoziții și metode, înseamnă excluderea altor elemente cu orice semnificație esențială pentru combinație pentru utilizarea dorită, dar fără excluderea elementelor care nu afectează în mod semnificativ caracteristica (caracteristicile) compoziției sau metodelor. „Constând din” sau variantele gramaticale ale acesteia înseamnă excluderea elementelor care nu sunt citate în mod precis. Variantele de realizare definite prin fiecare dintre acești termeni de tranziție sunt în sfera de întindere a acestei dezvoltări. De exemplu, atunci când o formulare este descrisă că cuprinde ingrediente A, B și C, o formulare constând în principal din A, B și C, și o formulare constând din A, B și C sunt în mod independent în sfera de întindere a acestei dezvoltări.

Termenul „acceptabil” sau „acceptabil farmaceutic”, în ceea ce privește o formulare, compoziție sau ingredient, așa cum este utilizat aici, înseamnă că nu are un efect dăunător persistent asupra sănătății generale a subiectului care este tratat, sau nu anulează activitatea sau proprietățile biologice ale compusului, și este relativ netoxic.

Așa cum este utilizat aici, termenul "agonist" se referă la un compus, a cărui prezență are ca rezultat o activitate biologică a unei proteine care este aceeași cu activitatea biologică rezultată din prezența unui ligand pentru proteină existent în mod natural, cum ar fi, de exemplu, Btk.

Așa cum este utilizat aici, termenul "agonist parțial" se referă la un compus a cărui prezență are ca rezultat o activitate biologică a unei proteine care este de același tip cu cea care rezultă din prezența unui ligand pentru proteină existent în mod natural, dar cu o magnitudine mai mică.

Așa cum este utilizat aici, termenul "antagonist" se referă la un compus, a cărui prezență are ca rezultat o scădere a magnitudinii unei activități biologice a unei proteine. În anumite exemple, prezența unui antagonist are ca rezultat inhibarea completă a activității biologice a unei proteine, cum ar fi, de exemplu, Btk. În anumite exemple, un antagonist este un inhibitor.

Așa cum este utilizat aici, „ameliorarea” simptomelor unei anumite boli, tulburări sau afecțiuni prin administrarea unui anumit compus sau compoziție farmaceutică se referă la orice scădere a severității, întârziere a debutului, încetinire a progresiei sau

scurtare a duratei, indiferent dacă este permanentă sau temporară, de durată sau tranzitorie, care poate fi atribuită sau asociată cu administrarea compusului sau a compoziției.

"Biodisponibilitate" se referă la procentul de Compus 1 administrat care este livrat în circulația generală a animalului sau a ființei umane studiate. Expunerea totală ($AUC_{(0-\infty)}$) a unui medicament atunci când este administrat intravenos este definită, de obicei, ca fiind biodisponibilitate de 100% (F%). "Biodisponibilitate orală" se referă la măsura în care Compusul 1 este absorbit în circulația generală atunci când compoziția farmaceutică este administrată oral în comparație cu administrarea prin injecție intravenoasă.

"Concentrație în plasmă sanguină" se referă la concentrația de Compus 1 în componenta plasmatică a sângelui unui subiect. Se înțelege că concentrația plasmatică de Compus 1 poate varia semnificativ între subiecți, din cauza variabilității în ceea ce privește metabolismul și/sau posibilele interacțiuni cu alți agenți terapeutici. În conformitate cu un exemplu dezvăluit aici, concentrația în plasma sanguină de Compus 1 poate varia de la subiect la subiect. De asemenea, valori, cum ar fi concentrația plasmatică maximă (C_{max}) sau timpul pentru a atinge concentrația plasmatică maximă (T_{max}), sau aria totală de sub curba concentrație plasmatică în timp ($AUC_{(0-\infty)}$), pot varia de la subiect la subiect. Din cauza acestei variabilități, cantitatea necesară pentru a constitui „o cantitate eficientă terapeutică” de Compus 1 poate varia de la subiect la subiect.

Termenul "tirozin kinază Bruton", așa cum este utilizat aici, se referă la tirozin kinaza Bruton din *Homo sapiens*, așa cum este dezvăluit în, de ex., brevetul U.S. Nr. 6,326,469 (Nr. de acces GenBank NP_000052).

Termenii "co-administrare" sau alții asemenea, așa cum este utilizat aici, se intenționează să cuprindă administrarea la un singur pacient a agenților terapeutici selectați, și sunt destinate să includă regimuri de tratament în care agenții sunt administrați pe aceeași cale sau pe cale diferită de administrare, sau în același timp sau la momente diferite. În unele exemple, termenul "co-administrare" sau altele asemenea, se intenționează să cuprindă administrarea agenților terapeutici selectați în același ciclu (cicluri). În aceste exemple, agenții terapeutici selectați pot fi administrați în aceleași zile sau în zile diferite ale ciclului (ciclurilor).

Termenii "cantitate eficientă" sau "cantitate eficientă terapeutică", așa cum este utilizat aici, se referă la o cantitate suficientă de un agent sau de un compus administrat

care va ameliora într-o oarecare măsură unu sau mai multe dintre simptomele bolii sau afecțiunii care este tratată. Rezultatul poate fi reducerea și/sau atenuarea semnelor, simptomelor sau cauzelor unei boli, sau orice altă modificare dorită a unui sistem biologic. De exemplu, o "cantitate eficientă" pentru utilizări terapeutice este cantitatea de compoziție, care include un compus așa cum este dezvăluit aici, necesară pentru a asigura o scădere semnificativă clinic a simptomelor bolii, fără efecte secundare adverse nejustificate. O „cantitate eficientă” adecvată pentru orice caz individual poate fi determinată folosind tehnici, cum ar fi un studiu de creștere a dozei. Termenul "cantitate eficientă terapeutic" include, de exemplu, o cantitate eficientă profilactic. O "cantitate eficientă" de un compus dezvăluit aici este o cantitate eficientă pentru a obține un efect farmacologic dorit sau o îmbunătățire terapeutică, fără efecte secundare adverse nedorite. Se înțelege că „o cantitate cu efect” sau „o cantitate eficientă terapeutic” poate varia de la subiect la subiect, din cauza variației metabolismului compusului 1, vârstei, greutateii, stării generale a subiectului, afecțiunii care este tratată, severității afecțiunii care este tratată, și opiniei medicului care prescrie. Numai cu titlu de exemplu, cantitățile eficiente terapeutic pot fi determinate prin experimentare de rutină, incluzând, dar fără limitare la, un studiu clinic de creștere a dozei.

Termenii „sporește” sau „sporire” înseamnă creșterea sau prelungirea, fie ca putere, fie ca durată, a efectului dorit. Cu titlu de exemplu, „sporirea” efectului agenților terapeutici se referă la capacitatea de a crește sau prelungi, fie ca putere, fie ca durată, efectul agenților terapeutici în timpul tratamentului unei boli, tulburări sau afecțiuni. O "cantitate eficientă pentru sporirea", așa cum este utilizat aici, se referă la o cantitate adecvată pentru a spori efectul unui agent terapeutic în cadrul tratamentului unei boli, tulburări sau afecțiuni. Atunci când sunt utilizate la un pacient, cantitățile eficiente pentru această utilizare vor depinde de severitatea și evoluția bolii, tulburării sau afecțiunii, de terapia anterioară, de starea de sănătate a pacientului și de răspunsul la medicamente și de opinia medicului curant.

Termenii „inhibă”, „inhibare” sau „inhibitor” al unei kinaze, așa cum este utilizat aici, se referă la inhibarea activității fosfotransferazei enzimatice.

Termenul "inhibitor ireversibil", așa cum este utilizat aici, se referă la un compus care, la contactul cu o proteină țintă (de ex., o kinază) determină formarea unei noi legături covalente cu sau în interiorul proteinei, prin care una sau mai multe dintre activitățile biologice ale proteinei țintă (de ex., activitatea fosfotransferazei) sunt

diminuate sau eliminate, în pofida prezenței sau absenței ulterioare a inhibitorului ireversibil.

Termenul "inhibitor ireversibil de Btk", așa cum este utilizat aici, se referă la un inhibitor de Btk care poate forma o legătură covalentă cu un reziduu de aminoacid al Btk. Într-un exemplu, inhibitorul ireversibil de Btk poate forma o legătură covalentă cu un reziduu Cys al Btk; în exemple particulare, inhibitorul ireversibil poate forma o legătură covalentă cu un reziduu Cys 481 (sau cu un omolog al acestuia) al Btk sau cu un reziduu cisteină în poziția omoloagă corespondentă a unei alte tirozin kinaze.

Termenul „modulat”, așa cum este utilizat aici, înseamnă a interacționa cu o țintă, fie direct, fie indirect, astfel încât să modifice activitatea țintei, incluzând, doar cu titlu de exemplu, pentru a spori activitatea țintei, pentru a inhiba activitatea țintei, pentru a limita activitatea țintei, sau pentru a extinde activitatea țintei.

Așa cum este utilizat aici, termenul "modulator" se referă la un compus care modifică activitatea unei molecule. De exemplu, un modulator poate provoca o creștere sau o scădere a magnitudinii unei anumite activități a unei molecule, în comparație cu magnitudinea activității în absența modulatorului. În anumite exemple, un modulator este un inhibitor, care scade magnitudinea uneia sau mai multor activități ale unei molecule. În anumite exemple, un inhibitor previne complet una sau mai multe activități ale unei molecule. În anumite exemple, un modulator este un activator, care mărește magnitudinea a cel puțin unei activități a unei molecule. În anumite exemple, prezența unui modulator are ca rezultat o activitate care nu are loc în absența modulatorului.

Termenul "cantitate eficientă profilactic", așa cum este utilizat aici, se referă la acea cantitate de o compoziție aplicată unui pacient care va ameliora într-o oarecare măsură unu sau mai multe dintre simptomele unei boli, afecțiuni sau tulburări care sunt tratate. În astfel de aplicații profilactice, astfel de cantități pot depinde de starea de sănătate a pacientului, de greutate, și de altele asemenea. Se consideră că o persoană de specialitate în domeniu poate determina astfel de cantități eficiente profilactic prin experimente de rutină, incluzând, dar fără limitare la, un studiu clinic de creștere a dozei.

Termenul "individ", "subiect" sau "pacient", așa cum este utilizat aici, se referă la un animal care este obiectul tratamentului, observației sau experimentului. Numai cu titlu de exemplu, un subiect poate fi, dar nu este limitat la, un mamifer incluzând, dar fără limitare la, un om.

Termenul "granulare umedă", așa cum este utilizat aici, se referă la formarea de granule folosind un lichid de granulare (apă, solvent organic sau o soluție).

Termenul "granulare uscată", așa cum este utilizat aici, se referă la formarea de granule fără a utiliza un lichid de granulare (apă, solvent organic sau o soluție).

Termenul "formulare solidă de tabletă cu încărcare mare", așa cum este utilizat aici, se referă la o formulare solidă de tabletă care cuprinde în fiecare tabletă cel puțin 50% g/g de ibrutinib.

Așa cum este utilizat aici, IC_{50} se referă la o cantitate, concentrație sau doză de un anumit compus de testat care realizează o inhibare de 50% dintr-un răspuns maxim, cum ar fi inhibarea Btk, într-un test care măsoară un astfel de răspuns.

Așa cum este utilizat aici, EC_{50} se referă la o doză, concentrație sau cantitate de un anumit compus de testat care determină un răspuns dependent de doză de 50% din expresia maximă a unui răspuns particular care este indus, provocat sau potențat de compusul de testat particular.

Compoziții/Formulări farmaceutice

O compoziție farmaceutică sau o formulare farmaceutică, așa cum este utilizat aici, se referă la un amestec de Compus 1 cu alte componente chimice, cum ar fi purtători, stabilizatori, diluanți, agenți de dispersare, agenți de suspendare, agenți de îngroșare și/sau excipienți. Compoziția farmaceutică facilitează administrarea compusului la un mamifer. Compușii pot fi utilizați individual sau în combinație cu unu sau mai mulți agenți terapeutici ca componente ale amestecurilor.

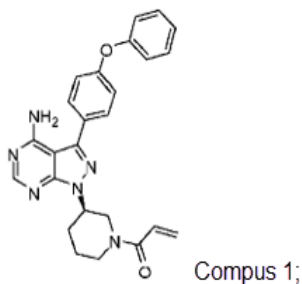
Termenul "combinație farmaceutică", așa cum este utilizat aici, înseamnă un produs, care rezultă din amestecarea sau combinarea a mai mult decât un ingredient activ, și include atât combinații fixe, cât și care nu sunt fixe de ingrediente active. Termenul "combinație fixă" înseamnă că ingredientele active, de ex. Compusul 1 și un co-agent sunt ambii administrați unui pacient simultan sub forma unei singure entități sau doză. Termenul "combinație care nu este fixă" înseamnă că ingredientele active, de ex. Compusul 1 și un co-agent, sunt administrate unui pacient ca entități separate, fie simultan, concomitent sau succesiv, fără limite de timp specifice între ele, în care o astfel de administrare asigură niveluri eficiente de cei doi compuși în corpul pacientului. Acesta din urmă se aplică și terapiei cu cocktail, de ex. administrarea a trei sau mai multe ingrediente active.

În unele exemple, Compusul 1 cristalin este încorporat în compozițiile farmaceutice pentru a furniza forme solide de administrare orală, cum ar fi pulberi, formulări cu eliberare imediată, formulări cu eliberare controlată, formulări cu topire rapidă, tablete, capsule, pastile, formulări cu eliberare întârziată, formulări cu eliberare prelungită, formulări cu eliberare pulsată, formulări multiparticule și formulări amestecate cu eliberare imediată și controlată.

Ibrutinib este utilizat în prezent în clinică la o doză unitară de 420 mg sau 560 mg care este administrată pe cale orală în trei sau patru capsule care cuprind 140 mg de ibrutinib în fiecare capsulă. Formulările de tabletă cu încărcare mare ar permite administrarea unei tablete pentru fiecare doză. Cu toate acestea, formulările de tabletă cu încărcare mare care îndeplinesc proprietăți de a fi acceptabile farmaceutic, cum ar fi compresibilitate, compactibilitate, fluiditate a granulelor, densitate a granulelor, integritate în timpul fabricării, transportului și depozitării adecvate, duritate adecvată, stabilitate, capacitate de a fi înghițite și proprietăți de dezintegrare atunci când sunt administrate, sunt considerabil mai greu de preparat decât formarea capsulelor, din cauza cantității limitate de excipienți care pot fi utilizați pentru a ajusta proprietățile tabletei. În plus, formulările de tabletă tind să aibă un C_{max} mai scăzut, în comparație cu formulările de capsule, din cauza procesului de dezintegrare și absorbție după administrare, în special, ale ibrutinibului care are o solubilitate în apă foarte scăzută. Este o provocare să se prepare comprimate cu încărcare mare de ibrutinib care să aibă, atât proprietăți acceptabile farmaceutic, cât și proprietăți PK dorite, cum ar fi un C_{max} crescut.

Alte aspecte și exemple ale dezvoltării sunt descrise mai jos. Acele aspecte și exemple care constituie prezenta invenție sunt definite prin revendicările anexate.

În unele exemple este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care ibrutinib este un compus cu structura compusului 1,



și în care compoziția farmaceutică cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib.

Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde cel puțin aproximativ 20% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 20% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 30% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 40% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 40% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, în care compoziția farmaceutică cuprinde ingrediente intragranulare și extragranulare. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, în care compoziția farmaceutică este preparată utilizând o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, care cuprinde în plus cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

În conformitate cu invenția, compozițiile farmaceutice sunt preparate printr-un procedeu care cuprinde o metodă de granulare umedă.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă care cuprinde ibrutinib, în care formularea solidă de tabletă cuprinde cel puțin aproximativ 20% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă care cuprinde ibrutinib, în care formularea solidă de tabletă cuprinde aproximativ 20% g/g până la aproximativ 90%

g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 20% g/g sau 30% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 40% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu, este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 30% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 40% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 40% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt prezenți într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 50% g/g. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt prezenți într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 50% g/g. Într-un alt exemplu este o

formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt prezenți într-o cantitate de la aproximativ 20% g/g până la aproximativ 40% g/g. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt prezenți într-o cantitate de la aproximativ 25% g/g până la aproximativ 40% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză (de ex., Dipac[®]), dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol (de ex., Xylitab[®]), sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină (de ex., Avicel[®]), microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la

aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, celuloză metilcristalină, metilceluloză (de ex., Methocel®), croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat, cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat, cum ar fi crospovidonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloza de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă (de ex., PVP K15, PVP K19, PVP K25, PVP K30, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10, and Povidone® K-12). În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu (SLS). În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal)

este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind:

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și

hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind:

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g; lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g

până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g,

sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind:

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind:

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai

mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, celuloză metilcristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi cros повідonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și

croscarmeloza de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxiopropil celuloză; și hidroxiopropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxiopropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal) și silicea (dioxidul de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și excipienți

intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind: lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și

hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind:

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de

sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind:

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ

8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, celuloză metilcristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi cros повідonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloza de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ

1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicez (dioxidul de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind: lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g; celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și

hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind:

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind:

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind:

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză

microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, celuloză metilcristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi crospovidonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloza de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice

(dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și

hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind:

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care acel unu sau mai mulți excipienți sunt selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, celuloză metilcristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu,

carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi crosprovidonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloză de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxiopropil celuloză; și hidroxiopropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxiopropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză

microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind: lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și

hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind:

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, excipienții intragranulari cuprind:

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind:

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde:

a) aproximativ 69% g/g până la aproximativ 71% g/g de ibrutinib,

b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de lactoză monohidrat,

c) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g de celuloză microcristalină,

d) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g de polivinilpirolidonă,

e) aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g de croscarmeloză de sodiu,

f) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 4% g/g de lauril sulfat de sodiu,

- g) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În conformitate cu invenția, formularea este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde:

- a) 70% g/g de ibrutinib,
- b) 14% g/g de lactoză monohidrat,
- c) 5% g/g de celuloză microcristalină,
- d) 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) 7% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) 1% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un exemplu, formularea de tabletă este așa cum este descris mai sus, și croscarmeloza de sodiu este de aproximativ 5% intra și aproximativ 2% extra. Într-un alt exemplu, lauril sulfatul de sodiu este de aproximativ 1% intra și aproximativ 0% extra.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde:

- a) aproximativ 70% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 14% g/g de lactoză monohidrat,
- c) aproximativ 2% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) aproximativ 7% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) aproximativ 4% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) aproximativ 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) aproximativ 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un exemplu, formularea de tabletă este așa cum este descris mai sus, și croscarmeloza de sodiu este de aproximativ 5% intra și aproximativ 2% extra. Într-un alt exemplu, lauril sulfatul de sodiu este de aproximativ 1% intra și aproximativ 3% extra.

Într-un alt exemplu, tableta solidă cu încărcare mare cuprinde lactoză, polivinilpirolidonă, laurilsulfat de sodiu, crospovidonă, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde:

- a) aproximativ 65% g/g până la aproximativ 75% g/g, sau aproximativ 70% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 14% g/g până la aproximativ 18% g/g, sau aproximativ 16% g/g de lactoză monohidrat,
- c) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g, sau aproximativ 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- d) aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, sau aproximativ 1% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- e) aproximativ 5% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 10% g/g de crospovidonă,
- f) aproximativ 0,3% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- g) aproximativ 0,3% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde:

- a) aproximativ 59% g/g până la aproximativ 61% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- e) aproximativ 5% g/g până la aproximativ 7% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- f) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- g) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 934 mg.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde:

- a) aproximativ 59% g/g până la aproximativ 61% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 14% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 14% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 3% g/g de croscarmeloză de sodiu (intragranular),
- e) aproximativ 0,8% g/g până la aproximativ 1,2% g/g de hidroxipropil celuloză,
- f) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 3% g/g de croscarmeloză de sodiu (extragranular),

- g) aproximativ 5,5 până la aproximativ 6,5% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- i) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 934 mg.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde:

- a) aproximativ 69% g/g până la aproximativ 71% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 8% g/g până la aproximativ 9% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 8 până la aproximativ 9% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5% g/g de croscarmeloză de sodiu (intragranular),
- e) aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5% g/g de croscarmeloză de sodiu (extragranular),
- g) aproximativ 5,5 până la aproximativ 6,5% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- i) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple de o tabletă descrise aici, greutatea totală a tabletei este de aproximativ 50 mg până la aproximativ 1,2 g, cum ar fi aproximativ 50 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 600 mg, aproximativ 800 mg sau aproximativ 1,2 g, sau în orice interval între oricare două dintre valori, incluzând valorile de capăt. În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 800 mg.

În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este într-o cantitate de aproximativ 35 mg până la aproximativ 840 mg în fiecare tabletă, cum ar fi aproximativ 35 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 140 mg, aproximativ 280 mg, aproximativ 420 mg, aproximativ 560 mg sau aproximativ 840 mg, sau în orice interval între oricare două dintre valori, incluzând valorile de capăt. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este într-o cantitate de aproximativ 560 mg. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, ibrutinib este în formă micronizată. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, formularea este utilizată pentru administrare o dată pe zi. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici, formularea este într-o formă de administrare orală care conține o cantitate eficientă terapeutic de ibrutinib.

În conformitate cu invenția, formulările solide de tabletă cu încărcare mare sunt preparate printr-un procedeu care cuprinde o metodă de granulare umedă.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a unei boli la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuțic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a unei boli autoimune la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuțic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici. În unele exemple, boala autoimună este artrită reumatoidă sau lupus. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a artritei reumatoide la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuțic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici. Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a lupusului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuțic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a unei boli heteroimune la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuțic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuțic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici. În unele exemple, cancerul este o tulburare proliferativă cu celule B. În unele exemple, cancerul este o tulburare proliferativă cu celule B, și tulburarea proliferativă cu celule B este limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular sau leucemie limfocitară cronică. În unele exemple, cancerul este o tulburare proliferativă cu celule B, și tulburarea proliferativă cu celule B este limfom difuz cu celule B mari. În unele exemple, cancerul este o tulburare proliferativă cu celule B, și tulburarea proliferativă cu celule B este limfom folicular.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeuțic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este o afecțiune malignă cu celule B. În unele exemple, cancerul este o afecțiune malignă cu celule B, și afecțiunea malignă cu celule B este selectată dintre

leucemie limfocitară cronică (CLL)/limfom limfocitar mic (SLL), limfom cu celule de manta (MCL), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), și mielom multiplu. În unele exemple, cancerul este o afecțiune malignă cu celule B, și afecțiunea malignă cu celule B este leucemie limfocitară cronică (CLL)/limfom limfocitar mic (SLL). În unele exemple, cancerul este o afecțiune malignă cu celule B, și afecțiunea malignă cu celule B este limfom cu celule de manta (MCL). În unele exemple, cancerul este o afecțiune malignă cu celule B, și afecțiunea malignă cu celule B este limfom difuz cu celule B mari (DLBCL). În unele exemple, cancerul este o afecțiune malignă cu celule B, și afecțiunea malignă cu celule B este mielom multiplu.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este un limfom, leucemie sau o tumoră solidă. Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este un limfom. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este o leucemie. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este o tumoră solidă.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom limfocitar cronic, leucemie limfocitară cronică, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmocitar/macroglobulinemie Waldenström, limfom splenic de zonă marginală, mielom cu celule plasmatică, plasmocitom, limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală, limfom cu celule de manta, limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar de efuziune, limfom Burkitt/ leucemie, sau granulomatoză

limfomatoidă. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom difuz cu celule B mari. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom folicular. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom limfocitar cronic. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este leucemie limfocitară cronică. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este leucemie prolimfocitară cu celule B. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom limfoplasmocitar/ macroglobulinemie Waldenström. Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom splenic de zonă marginală. Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este mielom cu celule plasmaticice. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente

terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom extraganglionar cu celule B de zonă marginală. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom ganglionar cu celule B de zonă marginală. Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom cu celule de manta. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom mediastinal (timic) cu celule B mari. Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom intravascular cu celule B mari. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică sau formularea descrisă aici, în care cancerul este limfom primar de efuziune. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este limfom Burkitt/ leucemie. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a cancerului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici, în care cancerul este granulomatoză limfomatoidă.

În unele exemple, compoziția este pentru utilizare în tratamentul unui sarcom sau carcinom. În unele exemple, compoziția este pentru utilizare în tratamentul unui sarcom. În unele exemple, compoziția este pentru utilizare în tratamentul unui carcinom. În unele exemple, sarcomul este selectat dintre rhabdomiosarcom alveolar; sarcom alveolar al părții moi; ameloblastom; angiosarcom; condrosarcom; cordom; sarcom cu celule clare de țesut moale; liposarcom dediferențiat; desmoid; tumoră desmoplastică cu celule rotunde mici; rhabdomiosarcom embrionar; fibrosarcom

epitelioid; hemangioendoteliom epitelioid; sarcom epitelioid; esteoneuroblastom; sarcom Ewing; tumoră rabdoidă extrarenală; condrosarcom mixoid extrascheletic; osteosarcom extraschetetal; fibrosarcom; tumoră cu celule gigantice; hemangiopericitom; fibrosarcom infantil; tumoră miofibroblastică inflamatorie; sarcom Kaposi; leiomiosarcom osos; liposarcom; liposarcom osos; histiocitom fibros malign (MFH); histiocitom fibros malign (MFH) osos; mezenchimom malign; tumoră malignă a tecii nervilor periferici; condrosarcom mezenchimal; mixofibrosarcom; liposarcom mixoid; sarcom fibroblastic mixoinflamator; neoplasme cu diferențiere de celule epitelioid perivasculare; osteosarcom; osteosarcom parosteal; neoplasm cu diferențiere de celule epitelioid perivasculare; osteosarcom periosteal; liposarcom pleomorf; rabdomyosarcom pleomorf; PNET/tumoră Ewing extrascheletică; rabdomyosarcom; liposarcom cu celule rotunde; osteosarcom cu celule mici; tumoră fibroasă solitară; sarcom sinovial; osteosarcom telangiectatic. În unele exemple, carcinomul este selectat dintre un adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase, carcinom adenoscuamos, carcinom anaplazic, carcinom cu celule mari, sau carcinom cu celule mici. În unele exemple, tumora solidă este selectată dintre cancer anal; cancer de apendice; cancer al căii biliare (adică colangiocarcinom); cancer de vezică urinară; tumoră de creier; cancer de sân; cancer de sân amplificat cu HER2; cancer de col uterin; cancer de colon; cancer primar necunoscut (CUP); cancer esofagian; cancer de ochi; cancer de trompe; cancer de rinichi; carcinom cu celule renale; cancer de ficat; cancer pulmonar; meduloblastom; melanom; cancer oral; cancer ovarian; cancer pancreatic; cancer ductal pancreatic; boală paratiroidiană; cancer penian; tumora pituitară; cancer de prostată; cancer rectal; cancer de piele; cancer de stomac; cancer testicular; cancer de gât; cancer tiroidian; cancer uterin; cancer vaginal; sau cancer vulvar. În unele exemple, carcinomul este cancer de sân. În unele exemple, cancerul de sân este carcinom ductal invaziv, carcinom ductal in situ, carcinom lobular invaziv sau carcinom lobular in situ. În unele exemple, carcinomul este cancer pancreatic. În unele exemple, cancerul pancreatic este adenocarcinom sau carcinom cu celule insulare. În unele exemple, carcinomul este cancer colorectal. În unele exemple, cancerul colorectal este adenocarcinom. În unele exemple, tumora solidă este un polip de colon. În unele exemple, polipul de colon este asociat cu polipoză adenomatoasă familială. În unele exemple, carcinomul este cancer de vezică urinară. În unele exemple, cancerul de vezică urinară este cancer de vezică urinară cu celule tranziționale, cancer de vezică urinară cu celule scuamoase, sau adenocarcinom. În

unele exemple, carcinomul este cancer pulmonar. În unele exemple, cancerul pulmonar este un cancer pulmonar fără celule mici. În unele exemple, cancerul pulmonar fără celule mici este adenocarcinom, carcinom pulmonar cu celule scuamoase, sau carcinom pulmonar cu celule mari. În unele exemple, cancerul pulmonar fără celule mici este cancer pulmonar cu celule mari. În unele exemple, cancerul pulmonar este un cancer pulmonar cu celule mici. În unele exemple, carcinomul este cancer de prostată. În unele exemple, cancerul de prostată este adenocarcinom sau carcinom cu celule mici. În unele exemple, carcinomul este cancer ovarian. În unele exemple, cancerul ovarian este cancer ovarian epitelial. În unele exemple, carcinomul este cancer al căii biliare. În unele exemple, cancerul căii biliare este carcinom al căii biliare proximale, sau carcinom al căii biliare distale.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a mastocitozei la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

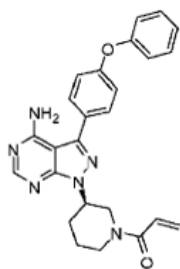
Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a osteoporozei sau a tulburărilor de resorbție osoasă la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici. Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a osteoporozei la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici. Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a tulburărilor de resorbție osoasă la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu este o metodă de tratare a unei boli sau afecțiuni inflamatorii la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt exemplu, este o metodă de tratare a lupusului la un pacient care are nevoie de un astfel de tratament, care cuprinde administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic de o compoziție sau formulare farmaceutică descrisă aici.

Într-un alt aspect este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice descris aici, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă.

Într-un alt aspect este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care cuprinde ibrutinib, în care ibrutinib este un compus cu structura compusului 1,



Compus 1;

procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă; și compoziția farmaceutică cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib.

Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 30% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 40%

g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 40% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib. Într-un alt exemplu este un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice care conține ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de

granulare umedă, și compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 30% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 40% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 30% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 40% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 40% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde

aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, sau aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic prezenți într-o cantitate totală de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 50% g/g, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic prezenți într-o cantitate totală nu mai mare decât aproximativ 50% g/g, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic prezenți într-o cantitate totală de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 50% g/g, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic prezenți într-o cantitate totală de la aproximativ 20% g/g până la aproximativ 50% g/g, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este

furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic prezenți într-o cantitate totală de la aproximativ 20% g/g până la aproximativ 40% g/g, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic prezenți într-o cantitate totală de la aproximativ 25% g/g până la aproximativ 40% g/g, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare, și agenți tensioactivi, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o

cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, metilceluloză cristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi crospovidonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloza de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal)

este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și

hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și dioxid de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde cel puțin 50% g/g de ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1%

g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, metilceluloză cristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi crospovidonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloza de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau

aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g; celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g; croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și dioxid de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 90% g/g de ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza

microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, metilceluloză cristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi cros повідonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloză de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal) este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un

lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g; celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g; croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 50% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza

microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, metilceluloză cristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi cros повідonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloză de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un

lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g; celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g; croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 80% g/g de ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic selectați din grupul constând din diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți de alunecare și agenți tensioactivi, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă. În unele exemple, cel puțin un excipient este un diluant. În unele exemple, diluantul este selectat din grupul constând din lactoză, zaharoză, dextroză, dextrați, maltodextrină, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrine, fosfat de calciu, sulfat de calciu, amidonuri, amidonuri modificate, celuloză, celuloză microcristalină, microceluloză, și talc. În unele exemple, diluantul este celuloză. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este lactoză; și lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, 1% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g. În unele exemple, diluantul este celuloză microcristalină, și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g sau aproximativ 8,5% g/g sau aproximativ 14% g/g. În unele exemple, diluantul cuprinde lactoză și celuloză microcristalină. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 15% g/g și celuloza microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, lactoza este prezentă într-o cantitate de aproximativ 14% g/g și celuloza

microcristalină este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de dezintegrare. În unele exemple, agentul de dezintegrare este selectat din grupul constând din amidon natural, un amidon pregelatinizat, un amidon de sodiu, metilceluloză cristalină, metilceluloză, croscarmeloză, croscarmeloză de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu reticulată, carboximetilceluloză reticulată, croscarmeloză reticulată, amidon reticulat cum ar fi amidon glicolat de sodiu, polimer reticulat cum ar fi cros повідonă, polivinilpirolidonă reticulată, alginat de sodiu, o argilă, și o gumă. În unele exemple, agentul de dezintegrare este croscarmeloză de sodiu; și croscarmeloză de sodiu este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 5% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un liant. În unele exemple, liantul este polivinilpirolidonă. În unele exemple, polivinilpirolidona este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 5% g/g sau aproximativ 2% g/g. În unele exemple, liantul este hidroxipropil celuloză; și hidroxipropil celuloza este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 0 până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g. În unele exemple, formularea cuprinde lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent tensioactiv. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu. În unele exemple, agentul tensioactiv este lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1 până la aproximativ 4% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un agent de alunecare. În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal). În unele exemple, agentul de alunecare este silice (dioxid de siliciu coloidal), și silicea (dioxidul de siliciu coloidal) este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 0 până la aproximativ 5% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, cel puțin un excipient este un

lubrifiant. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu. În unele exemple, lubrifiantul este stearat de magneziu, și stearatul de magneziu este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 5% g/g, 0,01% g/g până la aproximativ 2% g/g, 0,1% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g. În unele exemple, excipienții cuprind lactoză, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropil celuloză; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, în care procedeu cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 14% g/g; celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 5% g/g până la aproximativ 20% g/g, aproximativ 8% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 8% g/g până la aproximativ 15% g/g; croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 4% g/g; și hidroxipropil celuloză într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,1% g/g, sau aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1% g/g; și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g, sau aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 4% g/g până la aproximativ 8% g/g, sau aproximativ 5% g/g până la aproximativ 6% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,1% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib și excipienți intragranulari și extragranulari; în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind lactoză, celuloză microcristalină, lauril sulfat de sodiu, polivinilpirolidonă și croscarmeloză de sodiu, și excipienții extragranulari cuprind croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal și dioxid de magneziu. Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde aproximativ 60% g/g până la aproximativ 75% g/g de ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, excipienții intragranulari cuprind

lactoză într-o cantitate de la aproximativ 10% g/g până la aproximativ 20% g/g, sau aproximativ 12% g/g până la aproximativ 15% g/g;

celuloză microcristalină într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g;

polivinilpirolidonă într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 10% g/g, sau aproximativ 3% g/g până la aproximativ 7% g/g; și

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 2% g/g, aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g; și

excipienții extragranulari cuprind

croscarmeloză de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 5% g/g, aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g;

lauril sulfat de sodiu într-o cantitate de la aproximativ 0% g/g până la aproximativ 10% g/g sau aproximativ 0% g/g până la aproximativ 4% g/g;

dioxid de siliciu coloidal într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g; și

stearat de magneziu într-o cantitate de la aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,8% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 0,6% g/g.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, și formularea cuprinde:

- a) aproximativ 69% g/g până la aproximativ 71% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 5% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) aproximativ 6% g/g până la aproximativ 8% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 4% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, și formularea cuprinde:

- a) aproximativ 70% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 14% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 5% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) aproximativ 7% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) aproximativ 1% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) aproximativ 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) aproximativ 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, și formularea cuprinde:

- a) aproximativ 70% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 14% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 2% g/g de celuloză microcristalină,

- d) aproximativ 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- e) aproximativ 7% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- f) aproximativ 4% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- g) aproximativ 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- h) aproximativ 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, și în care formularea cuprinde:

- a) aproximativ 65% g/g până la aproximativ 75% g/g, sau aproximativ 70% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 14% g/g până la aproximativ 18% g/g, sau aproximativ 16% g/g de lactoză monohidrat,
- c) aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g, sau aproximativ 2% g/g de polivinilpirolidonă,
- d) aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 1,5% g/g, sau aproximativ 1% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- e) aproximativ 5% g/g până la aproximativ 15% g/g, sau aproximativ 10% g/g de crospovidonă,
- f) aproximativ 0,3% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- g) aproximativ 0,3% g/g până la aproximativ 0,7% g/g, sau aproximativ 0,5% g/g de stearat de magneziu.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, și în care formularea cuprinde:

- a) aproximativ 59% g/g până la aproximativ 61% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 15% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 4% g/g până la aproximativ 6% g/g de croscarmeloză de sodiu,
- e) aproximativ 5% g/g până la aproximativ 7% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- f) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- g) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 934 mg.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, și în care formularea cuprinde:

- a) aproximativ 59% g/g până la aproximativ 61% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 14% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 13% g/g până la aproximativ 14% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 3% g/g de croscarmeloză de sodiu (intragranular),
- e) aproximativ 0,8% g/g până la aproximativ 1,2% g/g hidroxipropil celuloză,
- f) aproximativ 2% g/g până la aproximativ 3% g/g de croscarmeloză de sodiu (extragranular),
- g) aproximativ 5,5 până la aproximativ 6,5% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- i) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 934 mg.

Într-un alt exemplu, este furnizat un procedeu de preparare a unei formulări solide de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care procedeul cuprinde o metodă de granulare umedă, și în care formularea cuprinde:

- a) aproximativ 69% g/g până la aproximativ 71% g/g de ibrutinib,
- b) aproximativ 8% g/g până la aproximativ 9% g/g de lactoză,
- c) aproximativ 8 până la aproximativ 9% g/g de celuloză microcristalină,
- d) aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5% g/g de croscarmeloză de sodiu (intragranular),
- e) aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5% g/g de croscarmeloză de sodiu (extragranular),
- g) aproximativ 5,5 până la aproximativ 6,5% g/g de lauril sulfat de sodiu,
- h) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de dioxid de siliciu coloidal și
- i) aproximativ 0,4% g/g până la aproximativ 0,6% g/g de stearat de magneziu.

În unele exemple, greutatea totală a unei tablete este de aproximativ 800 mg.

În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici care cuprind ibrutinib și sunt preparate folosind o metodă de granulare umedă, ibrutinib este într-o cantitate de aproximativ 560 mg. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici care cuprind ibrutinib și sunt preparate folosind o metodă de granulare umedă, ibrutinib este în formă micronizată. În unele exemple

de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici care cuprind ibrutinib și sunt preparate folosind o metodă de granulare umedă, formularea este utilizată pentru administrare o dată pe zi. În unele exemple de formulări solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici care cuprind ibrutinib și sunt preparate folosind o metodă de granulare umedă, formularea este într-o formă de administrare orală care conține o cantitate eficientă terapeutic de ibrutinib.

Mai mult, compozițiile farmaceutice descrise aici, care includ Compus 1, pot fi formulate în orice formă de administrare adecvată, incluzând, dar fără limitare la, forme solide pentru administrare orală, formulări cu eliberare controlată, formulări cu topire rapidă, formulări efervescente, tablete, pulberi, pastile, capsule, formulări cu eliberare întârziată, formulări cu eliberare prelungită, formulări cu eliberare pulsată, formulări multiparticule și formulări mixte cu eliberare imediată și cu eliberare controlată. În unele exemple, tabletele descrise aici sunt pentru eliberare imediată și nu cuprind un agent de creștere a viscozității, cum ar fi poloxamer sau gliceril behenat.

În unele exemple, formele solide pentru administrare dezvăluite aici pot fi în formă de tabletă, incluzând o tabletă cu suspensie, o tabletă cu topire rapidă, o tabletă cu dezintegrare la mușcare, o tabletă cu dezintegrare rapidă, o tabletă efervescentă, sau o capletă. În alte exemple, formularea farmaceutică este în formă de pulbere. În încă alte exemple, formularea farmaceutică este în formă de tabletă, incluzând, dar fără limitare la, o tabletă cu topire rapidă. În plus, formulările farmaceutice descrise aici pot fi administrate într-o singură capsulă sau în formă de administrare cu mai multe capsule. În unele exemple, formularea farmaceutică este administrată în două, sau trei, sau patru, tablete.

În unele exemple, compozițiile descrise aici sunt preparate prin amestecarea particulelor de compus 1 cu unu sau mai mulți excipienți farmaceutici pentru a forma o compoziție de amestec în vrac. Atunci când se face referire la aceste compoziții de amestec în vrac ca fiind omogene, se înțelege că particulele de compus 1 sunt dispersate uniform în compoziție, astfel încât compoziția poate fi subdivizată cu ușurință în forme pentru administrare unitară la fel de eficiente, cum ar fi tablete, pastile și capsule. Dozele unitare individuale pot include, de asemenea, acoperiri cu peliculă, care se dezintegrează la ingestia orală sau la contact cu diluantul.

În unele exemple, metoda de granulare umedă cuprinde granulara amestecului de ibrutinib și excipienți intragranulari cu un lichid de granulare, cum ar fi

apă purificată, în condiții de granulare, cum ar fi condiții de granulare cu forfecare puternică, pentru a forma granule.

În unele exemple, compozițiile sau formulările descrise aici sunt preparate printr-o metodă care cuprinde (1) amestecarea ibrutinibului cu excipienții intragranulari, cum ar fi material de umplură, liant, agent de dezintegrare și agent tensioactiv; (2) granularea amestecului de ibrutinib și excipienți intragranulari cu apă purificată sau cu o soluție apoasă de liant în condiții de granulare cu forfecare puternică pentru a forma granule; (3) uscarea granulelor pentru a forma granule uscate; (4) măcinarea granulelor uscate; (5) amestecarea granulelor măcinate cu excipienții extragranulari cum ar fi material de umplură, agent de dezintegrare, agent tensioactiv și lubrifiant; și (6) comprimarea amestecului de granule măcinate și de excipienți extragranulari pentru a forma tablete.

Compozițiile sau formulările farmaceutice descrise aici pot include în plus un agent de aromatizare, un agent de îndulcire, un colorant, un antioxidant, un conservant, sau una sau mai multe combinații ale acestora. În încă alte aspecte, folosind proceduri standard de acoperire, cum ar fi cele descrise în Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 20-a (2000), este funizată o acoperire cu peliculă în jurul formulării de Compus 1. Într-un exemplu, unele sau toate particulele de Compus 1 sunt acoperite. Într-un alt exemplu, unele sau toate particulele de Compus 1 sunt microîncapsulate. Într-un alt exemplu, particulele de Compus 1 nu sunt microîncapsulate și sunt neacoperite.

Antioxidanți adecvați pentru utilizare în compozițiile sau formulările descrise aici includ, de exemplu, hidroxitoluen butilat (BHT), ascorbat de sodiu, și tocoferol.

Trebuie apreciat că există o suprapunere considerabilă între aditivii utilizați în formele solide pentru administrare descrise aici. Astfel, aditivii enumerați mai sus ar trebui să fie considerați doar ca exemplare, și nu limitativi, pentru tipurile de aditivi care pot fi incluși în compozițiile sau formulările descrise aici. Cantitățile de astfel de aditivi pot fi determinate cu ușurință de către o persoană de specialitate în domeniu, în conformitate cu proprietățile particulare dorite.

Tabletele comprimate sunt forme solide pentru administrare preparate prin compactarea amestecului în vrac de formulări descrise mai sus. În diverse exemple, tabletele comprimate care sunt concepute să se dizolve în gură vor include unu sau mai mulți agenți de aromatizare. În alte exemple, tabletele comprimate vor include o peliculă care înconjoară tableta comprimată finală. În unele exemple, acoperirea cu

peliculă poate asigura o eliberare întârziată a Compusului 1 din formulare. În alte exemple, acoperirea cu peliculă ajută la complianța pacientului (de ex., acoperiri Opadry® sau acoperiri cu zahar). Acoperiri cu film, incluzând Opadry®, de obicei variază de la aproximativ 1% până la aproximativ 3% din greutatea tabletei. În alte exemple, tabletele comprimate includ unu sau mai mulți excipienți.

În unele exemple, compozițiile sau formulările descrise aici pot fi formulate ca forme pentru administrare orală cu eliberare întârziată acoperite enteric, adică ca o formă pentru administrare orală a unei compoziții farmaceutice, așa cum este descris aici, care utilizează o acoperire enterică pentru a efectua eliberarea în intestinul subțire al tract gastrointestinal. Forma pentru administrare acoperită enteric poate fi o tabletă / formă (acoperită sau neacoperită), care conține granule, pulbere, pelete, sfere care sunt ele însele acoperite sau neacoperite, comprimată sau turnată sau extrudată. Forma pentru administrare orală acoperită enteric poate fi, de asemenea, o capsulă (acoperită sau neacoperită) care conține pelete, sfere sau granule de purtător solid sau de compoziție, care sunt ele însele acoperite sau neacoperite.

Termenul "eliberare întârziată", așa cum este utilizat aici, se referă la eliberare astfel încât eliberarea să poată fi realizată într-o locație, în general, predictibilă din tractul intestinal, mai îndepărtată de cea în care ar fi fost realizată eliberarea dacă nu ar fi existat modificări pentru eliberare întârziată. În unele exemple, metoda de întârziere a eliberării este acoperirea. Orice acoperire trebuie aplicată la o grosime suficientă, astfel încât întreaga acoperire să nu se dizolve în fluidele gastrointestinale la pH sub aproximativ 5, dar să se dizolvă la pH aproximativ 5 sau mai mare. Este de așteptat ca orice polimer anionic care prezintă un profil de solubilitate dependent de pH să poată fi utilizat ca acoperire enterică în metodele și compozițiile descrise aici pentru a realiza eliberarea în tractul gastrointestinal inferior. În unele exemple, polimerii descriși aici sunt polimeri carboxilici anionici. În alte exemple, polimerii și amestecurile compatibile ale acestora, și unele dintre proprietățile lor, includ, dar nu se limitează la: Shellac, denumit, de asemenea, lac purificat, un produs rafinat obținut din secreția rășinoasă a unei insecte. Această acoperire se dizolvă în medii cu pH >7;

Polimeri acrilici. Performanța polimerilor acrilici (în primul rând solubilitatea lor în fluide biologice) poate varia în funcție de gradul și tipul de substituție. Exemple de polimeri acrilici adecvați includ copolimeri de acid metacrilic și copolimeri de metacrilat de amoniu. Seriile de Eudragit E, L, S, RL, RS și NE (Rohm Pharma) sunt disponibile ca solubilizați în solvent organic, dispersie apoasă sau pulberi uscate. Seriile de Eudragit

RL, NE și RS sunt insolubile în tractul gastrointestinal, dar sunt permeabile și sunt utilizate în principal pentru țintirea colonului. Seriile de Eudragit E se dizolvă în stomac. Seriile de Eudragit L, L-30D și S sunt insolubile în stomac și se dizolvă în intestin; Derivați de celuloză. Exemple de derivați de celuloză adecvați sunt: etil celuloză; amestecuri de reacție de esteri parțiali de acetat ai celulozei cu anhidridă ftalică. Performanța poate varia în funcție de gradul și tipul de înlocuire. Ftalatul de acetat de celuloză (CAP) se dizolvă la pH >6. Aquateric (FMC) este un sistem pe bază de apă și este un pseudolatex CAP uscat prin pulverizare cu particule <1 μm. Alte componente din Aquateric pot include pluronic, Tween și monogliceride acetilate. Alți derivați de celuloză adecvați includ: acetat de celuloză trimelitat (Eastman); metilceluloză (Pharmacoat, Methocel); ftalat de hidroxipropilmetilceluloză (HPMCP); succinat de hidroxipropilmetilceluloză (HPMCS); și succinat de acetat de hidroxipropilmetilceluloză (de ex., AQOAT (Shin Etsu)). Performanța poate varia în funcție de gradul și tipul de înlocuire. De exemplu, clasele HPMCP, cum ar fi, HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F sunt adecvate. Performanța poate varia în funcție de gradul și tipul de înlocuire. De exemplu, clasele adecvate de succinat de acetat de hidroxipropilmetilceluloză includ, dar nu se limitează la, AS-LG (LF), care se dizolvă la pH 5, AS-MG (MF), care se dizolvă la pH 5,5 și AS-HG (HF), care se dizolvă la pH mai mare. Acești polimeri sunt furnizați sub formă de granule sau sub formă de pulberi fine pentru dispersii apoase; ftalat de acetat de polivinil (PVAP). PVAP se dizolvă la pH >5 și este mult mai puțin permeabil la vapori de apă și la fluide gastrice.

În unele exemple, acoperirea poate, și de obicei, conține un plastifiant și posibil alți excipienți de acoperire, cum ar fi coloranți, talc și/sau stearat de magneziu, care sunt bine cunoscuți în domeniu. Plastifianți adecvați includ citrat de trietil (Citroflex 2), triacetină (triacetat de gliceril), citrat de trietil acetil (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalat de dietil, citrat de tributil, monogliceride acetilate, glicerol, esteri ai acidului gras, propilenglicol, și ftalat de dibutil. În special, polimerii acrilici carboxilici anionici vor conține de obicei 10-25% în greutate de un plastifiant, în special, ftalat de dibutil, polietilenglicol, citrat de trietil și triacetină. Tehnicile convenționale de acoperire, cum ar fi acoperirea prin pulverizare sau în tavă, sunt folosite pentru aplicarea acoperirilor. Grosimea acoperirii trebuie să fie suficientă pentru a asigura că forma pentru administrare orală rămâne intactă până când ajunge la situsul dorit de eliberare locală în tractul intestinal.

Pe lângă plastifianți, pot fi adăugați coloranți, agenți de dezlipire, agenți tensioactivi, agenți antispumanți, lubrifianți (de ex., ceară de carnuba sau PEG) pentru a solubiliza sau dispersa materialul de acoperire și pentru a îmbunătăți performanța acoperirii și a produsului acoperit.

În alte exemple, formulările descrise aici, care includ Compus 1, sunt eliberate folosind o formă de administrare pulsată. O formă de administrare pulsată este capabilă să furnizeze unu sau mai multe impulsuri de eliberare imediată la momente de timp predeterminate după un timp de întârziere controlat sau în anumite situsuri. Multe alte tipuri de sisteme cu eliberare controlată cunoscute de persoanele de specialitate în domeniu și sunt adecvate pentru utilizare cu formulările descrise aici. Exemple de astfel de sisteme de eliberare includ, de ex., sisteme pe bază de polimeri, cum ar fi acid polilactic și poliglicolic, plianhidride și policaprolactonă; matrici poroase, sisteme care nu sunt pe bază de polimeri, care sunt lipide, incluzând steroli, cum ar fi colesterol, esteri de colesterol și acizi grași, sau grăsimi neutre, cum ar fi mono-, di- și trigliceride; sisteme de eliberare a hidrogelului; sisteme silastice; sisteme pe bază de peptide; acoperiri din ceară, forme pentru administrare bioerodabile, tablete comprimate utilizând lianți convenționali, și altele asemenea. Vezi, de ex., Liberman și colab., *Forme pentru administrare farmaceutică*, Ed. 2, Vol. 1, p. 209-214 (1990); Singh și colab., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed. a 2-a, pp. 751-753 (2002)); brevetele U.S. numerele 4327725, 4624848, 4968509, 5461140, 5456923, 5516527, 5622721, 5686105, 5700410, 5977175, 6465014 și 6932983, fiecare dintre acestea fiind încorporat în mod specific prin referință.

În unele exemple, sunt furnizate formulări farmaceutice care includ particule de compus 1 și cel puțin un agent de dispersare sau agent de suspendare pentru administrare orală la un subiect. Formulările pot fi o pulbere și/sau granule pentru suspensie și, prin amestecare cu apă, se obține o suspensie substanțial uniformă.

Este de apreciat că există o suprapunere între aditivii enumerați mai sus utilizați în dispersiile sau suspensiile apoase descrise aici, deoarece un anumit aditiv este adesea clasificat diferit de către diferiți practicieni din domeniu, sau este utilizat în mod obișnuit pentru oricare dintre mai multe diverse funcții diferite. Astfel, aditivii enumerați mai sus ar trebui să fie considerați doar ca exemplificare, și nu limitative pentru alte tipuri de aditivi care pot fi incluși în formulările descrise aici. Cantitățile de astfel de

aditivi pot fi determinate cu ușurință de către o persoană de specialitate în domeniu, în funcție de proprietățile particulare dorite.

Regimuri de administrare și tratament

În unele exemple, cantitatea de Compus 1 care este administrată unui mamifer este de la 300 mg/zi până la, inclusiv, 1000 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 care este administrată unui mamifer este de la 420 mg/zi până la, inclusiv, 840 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 care este administrată unui mamifer este de aproximativ 420 mg/zi, aproximativ 560 mg/zi sau aproximativ 840 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 care este administrată unui mamifer este de aproximativ 420 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 care este administrată unui mamifer este de aproximativ 560 mg/zi. În unele exemple, AUC_{0-24} a Compusului 1 este între aproximativ 150 și aproximativ 3500 ng*oră/mL. În unele exemple, AUC_{0-24} a Compusului 1 este între aproximativ 500 și aproximativ 1100 ng*oră/mL. În unele exemple, Compusul 1 este administrat oral. În unele exemple, Compusul 1 este administrat o dată pe zi, de două ori pe zi sau de trei ori pe zi. În unele exemple, Compusul 1 este administrat zilnic. În unele exemple, Compusul 1 este administrat o dată pe zi. În unele exemple, Compusul 1 este administrat o dată la două zile. În unele exemple, compusul 1 este o terapie de întreținere.

Compusul 1 poate fi utilizat la prepararea de medicamente pentru inhibarea Btk sau a unui omolog al acestuia, sau pentru tratamentul bolilor sau afecțiunilor care ar beneficia, cel puțin parțial, de inhibarea Btk sau a unui omolog al acestuia, incluzând un subiect diagnosticat cu o afecțiune malignă hematologică. În plus, o metodă de tratare a oricăreia dintre bolile sau afecțiunile descrise aici la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament, implică administrarea de compoziții farmaceutice care conțin Compus 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic, N-oxid acceptabil farmaceutic, metabolit activ farmaceutic, promedicament acceptabil farmaceutic, sau solvat acceptabil farmaceutic al acestuia, în cantități eficiente terapeuțic pentru subiectul menționat.

Compozițiile care conțin Compus 1 pot fi administrate pentru tratament profilactic, terapeuțic sau de întreținere. În unele exemple, compozițiile care conțin Compus 1 sunt administrate pentru aplicații terapeuțice (de ex., administrate unui subiect diagnosticat cu o afecțiune malignă hematologică). În unele exemple,

compozițiile care conțin Compus 1 sunt administrate pentru aplicații terapeutice (de ex., sunt administrate la un subiect susceptibil la sau care prezintă risc în alt mod de a dezvolta o afecțiune malignă hematologică). În unele exemple, compozițiile care conțin Compus 1 sunt administrate ca terapie de întreținere la un pacient care este în remisie.

Cantitățile de compus 1 vor depinde de utilizare (de ex., terapeutică, profilactică sau de întreținere). Cantitățile de compus 1 vor depinde de severitatea și evoluția bolii sau afecțiunii, de terapia anterioară, de starea de sănătate a pacientului, de greutatea și de răspunsul la medicamente, și de opinia medicului curant. Se consideră că o persoană de specialitate în domeniu poate determina astfel de cantități eficiente terapeutic prin experimentare de rutină (incluzând, dar fără limitare la, un studiu clinic de creștere a dozei). În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de la 300 mg/zi până la, inclusiv, 1000 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de la 420 mg/zi până la, inclusiv, 840 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de la 400 mg/zi până la, inclusiv, 860 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de aproximativ 360 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de aproximativ 420 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de aproximativ 560 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de aproximativ 840 mg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de la 2 mg/kg/zi până la, inclusiv, 13 mg/kg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de la 2,5 mg/kg/zi până la, inclusiv, 8 mg/kg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de la 2,5 mg/kg/zi până la, inclusiv, 6 mg/kg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de la 2,5 mg/kg/zi până la, inclusiv, 4 mg/kg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de aproximativ 2,5 mg/kg/zi. În unele exemple, cantitatea de Compus 1 este de aproximativ 8 mg/kg/zi.

Într-un exemplu, formularea de tabletă din dezvăluire cu 140 mg de doză produce la câini C_{max} de aproximativ 260 până la 400 ng/mL (cu hrănire) și aproximativ 300 până la 400 ng/ml (cu repaus alimentar). Într-un alt exemplu, formularea produce C_{max} de aproximativ 280 până la 380 ng/ml (cu hrănire) și aproximativ 360 până la 380 ng/ml (cu repaus alimentar). Într-un exemplu particular, formularea produce C_{max} de aproximativ 290 ng/mL (cu hrănire) și aproximativ 370 ng/mL (cu repaus alimentar). Într-un alt exemplu particular, formularea produce C_{max} de aproximativ 370 ng/mL (cu hrănire) și aproximativ 370 ng/mL (cu repaus alimentar). Într-un exemplu, formularea este o formulare de granulare umedă. Într-un exemplu, formularea de tabletă este Formularea BK02, BK21A sau BK21B. Într-un exemplu particular, formularea de

tabletă este Formularea BK21A. Într-un alt exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21B. (Tabelul 1E și 1F).

Într-un exemplu, formularea de tabletă din dezvăluire cu 140 mg de doză produce la câini AUC de aproximativ 850 până la 1050 ng*oră/mL (cu hrănire) și aproximativ 850 până la 1050 ng*oră/mL (cu repaus alimentar). Într-un alt exemplu, formularea produce AUC de aproximativ 870 până la 1050 ng*oră/mL (cu hrănire) și aproximativ 840 până la 1000 ng*oră/mL (cu repaus alimentar). Într-un exemplu particular, formularea produce AUC de aproximativ 875 ng*oră/mL (cu hrănire) și aproximativ 1000 ng*oră/mL (cu repaus alimentar). Într-un alt exemplu particular, formularea produce AUC de aproximativ 1000 ng*oră/mL (cu hrănire) și aproximativ 850 ng*oră/mL (cu repaus alimentar). Într-un exemplu, formularea este o formulare de granulare umedă. Într-un exemplu, formularea de tabletă este Formularea BK02, BK21A sau BK21B. Într-un exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21A. Într-un alt exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21B. (Tabelul 1E și 1F).

Într-un exemplu, formularea de tabletă din dezvăluire cu 140 mg de doză produce la câini %F_{rel} (tabletă/capsulă) valoare (C_{max}) de aproximativ 150-250 (cu hrănire) și 100-160 (cu repaus alimentar). Într-un exemplu particular, formularea produce %F_{rel} (tabletă/capsulă) valoare (C_{max}) de aproximativ 170 (cu hrănire) și aproximativ 110 (cu repaus alimentar). Într-un alt exemplu particular, formularea produce %F_{rel} (tableta/capsula) valoare (C_{max}) de aproximativ 230 (cu hrănire) și aproximativ 150 (cu repaus alimentar). Într-un exemplu, formularea este o formulare de granulare umedă. Într-un exemplu, formularea de tabletă este Formularea BK02, BK21A sau BK21B. Într-un exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21A. Într-un alt exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21B. (Tabelul 1E și 1F).

Într-un exemplu, formularea de tabletă din dezvăluire cu 140 mg de doză produce la câini %F_{rel} (tabletă/capsulă) valoare (AUC) de aproximativ 110-150 (cu hrănire) și 100-140 (cu repaus alimentar). Într-un exemplu particular, formularea produce %F_{rel} (tabletă/capsulă) valoare (AUC) de aproximativ 120 (cu hrănire) și aproximativ 110 (cu repaus alimentar). Într-un alt exemplu particular, formularea produce %F_{rel} (tabletă/capsulă) valoare (AUC) de aproximativ 150 (cu hrănire) și aproximativ 130 (cu repaus alimentar). Într-un exemplu, formularea este o formulare de granulare umedă. Într-un exemplu, formularea de tabletă este Formularea BK02,

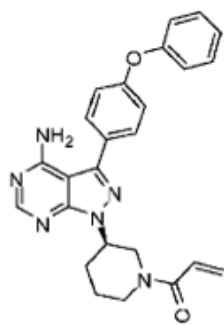
BK21A sau BK21B. Într-un exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21A. Într-un alt exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21B. (Tabelul 1E și 1F).

Într-un exemplu, formularea de tabletă din dezvăluire cu 140 mg de doză produce la câini $\%F_{rel}$ (cu hrănire/ cu repaus alimentar) valoare (C_{max}) de aproximativ 90-105. Într-un exemplu particular, formularea produce $\%F_{rel}$ (cu hrănire/ cu repaus alimentar) (C_{max}) de aproximativ 95. Într-un alt exemplu particular, formularea produce $\%F_{rel}$ (cu hrănire/ cu repaus alimentar) (C_{max}) de aproximativ 100. Într-un exemplu, formularea este o formulare de granulare umedă. Într-un exemplu, formularea de tabletă este Formularea BK02, BK21A sau BK21B. Într-un exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21A. Într-un alt exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21B. (Tabelul 1E și 1F).

Într-un exemplu, formularea de tabletă din dezvăluire cu 140 mg de doză produce la câini $\%F_{rel}$ (cu hrănire/ cu repaus alimentar) valoare (AUC) de aproximativ 90-140. Într-un exemplu particular, formularea produce $\%F_{rel}$ (cu hrănire/ cu repaus alimentar) valoare (AUC) de aproximativ 100. Într-un exemplu, formularea este o formulare de granulare umedă. Într-un exemplu, formularea de tabletă este Formularea BK02, BK21A sau BK21B. Într-un exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21A. Într-un alt exemplu particular, formularea de tabletă este Formularea BK21B. (Tabelul 1E și 1F).

În unele exemple, compozițiile farmaceutice descrise aici includ aproximativ 140 mg de Compus 1. În unele exemple, este preparată o formulare de tabletă care include aproximativ 140 mg de Compus 1. În unele exemple, 2, 3, 4 sau 5 de formulări de tabletă sunt administrate zilnic. În unele exemple, 3 sau 4 capsule sunt administrate zilnic. În unele exemple, tabletele sunt administrate o dată pe zi. În unele exemple, capsulele sunt administrate o dată pe zi. În alte exemple, tabletele sunt administrate de mai multe ori pe zi.

Într-un alt aspect este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, care cuprinde ibrutinib, în care ibrutinib este un compus cu structura compusului 1,



Compus 1;

și tableta cuprinde aproximativ 560 mg de ibrutinib.

Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, în care tableta este utilizată pentru administrare orală o dată pe zi. Formulările solide de tabletă cu încărcare mare descrise aici fac posibilă administrarea unei tablete pe zi și conțin o cantitate mare de ibrutinib în fiecare tabletă, de la aproximativ 420 mg până la aproximativ 840 mg, cum ar fi aproximativ 420 mg, aproximativ 560 mg sau aproximativ 840 mg, sau în orice interval între oricare două dintre valori, incluzând valorile de capăt. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, în care tableta cuprinde 560 mg de ibrutinib. Într-un alt exemplu este o formulare solidă de tabletă cu încărcare mare, în care ibrutinib este în formă micronizată.

În unele exemple, Compusul 1 este administrat zilnic. În unele exemple, Compusul 1 este administrat o dată la două zile.

În unele exemple, Compusul 1 este administrat o dată pe zi. În unele exemple, Compusul 1 este administrat de două ori pe zi. În unele exemple, Compusul 1 este administrat de trei ori pe zi. În unele exemple, Compusul 1 este administrat de patru ori pe zi.

În unele exemple, Compusul 1 este administrat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau alegerea individuală. În unele exemple, Compusul 1 este administrat zilnic până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau alegerea individuală. În unele exemple, Compusul 1 este administrat o dată la două zile până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau alegerea individuală.

În cazul în care starea pacientului se îmbunătățește, la decizia medicului, administrarea compușilor poate fi făcută continuu; ca alternativă, doza de medicament care este administrată poate fi redusă temporar sau poate fi suspendată temporar pentru o anumită perioadă de timp (adică, o „vacanță a medicamentului”). Durata de vacanță a medicamentului poate varia între 2 zile și 1 an, incluzând, doar cu titlu de exemplu, 2 zile, 3 zile, 4 zile, 5 zile, 6 zile, 7 zile, 10 zile, 12 zile, 15 zile, 20 zile, 28 de

zile, 35 de zile, 50 de zile, 70 de zile, 100 de zile, 120 de zile, 150 de zile, 180 de zile, 200 de zile, 250 de zile, 280 de zile, 300 de zile, 320 de zile, 350 de zile sau 365 de zile. Reducerea dozei în timpul unei vacanțe a medicamentului poate fi de la 10%-100%, incluzând, doar cu titlu de exemplu, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% , 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% sau 100%.

Odată ce a avut loc ameliorarea afecțiunii pacientului, se administrează o doză de întreținere, dacă este necesar. Ulterior, doza sau frecvența de administrare, sau ambele, pot fi reduse, în funcție de simptome, la un nivel la care boala, tulburarea sau afecțiunea îmbunătățită este menținută. Cu toate acestea, pacienții pot necesita tratament intermitent pe termen lung la orice reapariție a simptomelor.

Cantitatea de agent dat care va corespunde unei astfel de cantități va varia în funcție de factori, cum ar fi compusul particular, severitatea bolii, identitatea (de ex., greutatea) subiectului sau gazdei care necesită tratament, dar poate, totuși, să fie determinate în mod obișnuit într-un mod cunoscut în domeniu, în conformitate cu circumstanțele particulare din jurul cazului, incluzând, de ex., agentul specific care este administrat, calea de administrare și subiectul sau gazda care este tratată. În general, totuși, dozele folosite pentru tratamentul omului adult vor fi, în mod obișnuit, în intervalul 0,02-5000 mg pe zi, sau de la aproximativ 1-1500 mg pe zi. Doza dorită poate fi prezentată în mod convenabil într-o singură doză sau ca doze divizate administrate simultan (sau peste o perioadă scurtă de timp) sau la intervale adecvate, de exemplu ca două, trei, patru sau mai multe subdoze pe zi.

Compozițiile sau formulările farmaceutice descrise aici pot fi în forme pentru administrare unitară adecvate pentru administrarea unică de doze precise. În formă de administrare unitară, formularea este împărțită în doze unitare care conțin cantități adecvate de unu sau mai mulți compuși. Doza unitară poate fi sub forma unui ambalaj care conține cantități discrete de formulare. Exemple nelimitative sunt tabletele sau capsulele ambalate și pulberile în flacoane sau fiole. Compozițiile în suspensie apoasă pot fi ambalate în recipiente cu doză unică, care nu se închid. Ca alternativă, pot fi utilizate recipiente cu doze multiple care pot fi închise din nou, caz în care este obișnuit să se includă în compoziție un conservant. În unele exemple, fiecare formă de administrare unitară cuprinde 140 mg de Compus 1. În unele exemple, la un individ se administrează 1 formă de administrare unitară pe zi. În unele exemple, la un individ se administrează 2 forme pentru administrare unitară pe zi. În unele exemple, la un individ

se administrează 3 forme pentru administrare unitară pe zi. În unele exemple, la un individ se administrează 4 forme pentru administrare unitară pe zi.

Intervalele de mai sus sunt doar sugestive, deoarece numărul de variabile în ceea ce privește un regim individual de tratament este mare, și devieri considerabile de la aceste valori recomandate nu sunt neobișnuite. Astfel de doze pot fi modificate în funcție de un număr de variabile, fără limitare la activitatea compusului utilizat, boala sau afecțiunea care trebuie tratată, modul de administrare, cerințele subiectului individual, severitatea bolii sau afecțiunii care este tratată, și opinia practicianului.

Toxicitatea și eficacitatea terapeutică a unor astfel de regimuri terapeutice pot fi determinate prin proceduri farmaceutice standard în culturi de celule sau pe animale experimentale, incluzând, dar fără limitare la, determinarea LD₅₀ (doza letală pentru 50% din populație) și ED₅₀ (doza eficientă terapeutic pentru 50% din populație). Raportul dintre efectele toxice și cele terapeutice ale unei doze este indicele terapeutic și poate fi exprimat ca raport între LD₅₀ și ED₅₀. Compușii care prezintă indici terapeutici mari sunt preferați. Datele obținute din testele în culturi de celule și din studiile pe animale pot fi utilizate în formularea unui interval pentru administrare pentru utilizare la om. Doza de astfel de compuși se află, de preferință, într-un interval de concentrații circulante care includ ED₅₀ cu toxicitate minimă. Doza poate varia în acest interval în funcție de forma de administrare utilizată și de calea de administrare utilizată.

Terapie combinată

În anumite exemple, este adecvat să se administreze Compus 1 în combinație cu un alt agent terapeutic.

Într-un exemplu, compozițiile și metodele descrise aici sunt utilizate, de asemenea, împreună cu alți reactivi terapeutici care sunt selectați pentru utilitatea lor particulară împotriva afecțiunii care este tratată. În general, compozițiile descrise aici și în exemplele în care este utilizată terapie combinată, alți agenți nu trebuie să fie administrați în aceeași compoziție farmaceutică și sunt administrați pe căi diferite, din cauza caracteristicilor fizice și chimice diferite. Într-un exemplu, administrarea inițială se face conform protocoalelor stabilite și apoi, pe baza efectelor observate, doza, modurile de administrare și timpii de administrare sunt modificate ulterior.

În diverse exemple, compușii sunt administrați concomitent (de ex., simultan, în principal, simultan, sau în cadrul aceluiași protocol de tratament) sau succesiv, în funcție de natura bolii, starea pacientului și alegerea concretă a compușilor utilizați. În anumite exemple, determinarea ordinii de administrare și a numărului de repetări ale administrării fiecărui agent terapeutic în timpul unui protocol de tratament se bazează pe evaluarea bolii care este tratată și a stării pacientului.

Pentru terapiile combinate descrise aici, dozele de compuși administrați concomitent variază în funcție de tipul de co-medicament utilizat, de medicamentul specific folosit, de boala sau afecțiunea care este tratată, și așa mai departe.

Compușii individuali ai unor astfel de combinații sunt administrați, fie succesiv, fie simultan în formulări farmaceutice separate sau combinate. Într-un exemplu, compușii individuali vor fi administrați simultan într-o formulare farmaceutică combinată. Dozele adecvate de agenți terapeutici cunoscuți vor fi apreciate de persoanele de specialitate în domeniu.

Combinațiile la care se face referire aici sunt prezentate în mod convenabil pentru utilizare în formă de compoziții farmaceutice împreună cu un diluant (diluanti) sau purtător (purtători) acceptabil farmaceutic.

Aici este dezvăluită, în anumite exemple, o metodă de tratare a unui cancer la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde: administrarea la individ a unei cantități de Compus 1. În unele exemple, metoda mai cuprinde administrarea unui al doilea regim de tratament al cancerului.

În unele exemple, administrarea unui inhibitor de Btk înainte de un al doilea regim de tratament al cancerului reduce reacțiile mediate imunitar la cel de-al doilea regim de tratament al cancerului. În unele exemple, administrarea de Compus 1 înainte de ofatumumab reduce reacțiile la ofatumumab mediate imunitar.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde un agent chimioterapeutic, un steroid, un agent imunoterapeutic, o terapie țintită sau o combinație a acestora. În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde un inhibitor al căii receptorului de celule B. În unele exemple, inhibitorul căii receptorului de celule B este un inhibitor de CD79A, un inhibitor de CD79B, un inhibitor de CD19, un inhibitor de Lyn, un inhibitor de Syk, un inhibitor de PI3K, un inhibitor de Blnk, un inhibitor de PLC γ , un inhibitor de PKC sau o combinație a acestora. În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde un anticorp, un inhibitor de semnalizare a receptorului de celule B, un inhibitor

de PI3K, un inhibitor de IAP, un inhibitor de mTOR, o imunochimioterapie, o radioimunoterapie, un agent de deteriorare a ADN-ului, un inhibitor de proteazom, un inhibitor de Cyp3A4, un inhibitor de histon deacetilază, un inhibitor de protein kinază, un inhibitor de hedgehog, un inhibitor de Hsp90, un inhibitor de telomerază, un inhibitor de Jak1/2, un inhibitor de protează, un inhibitor de PKC, un inhibitor de PARP, sau o combinație a acestora.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde clorambucil, ifosfamidă, doxorubicină, mesalazină, talidomidă, lenalidomidă, temsirolimus, everolimus, fludarabină, fostamatinib, paclitaxel, docetaxel, ofatumumab, rituximab, dexametazonă, prednison, CAL-101, ibritumomab, tositumomab, bortezomib, pentostatină, endostatină, EPOCH-R, DA-EPOCH-R, rifampin, selinexor, gemcitabină, obinutuzumab, carmustină, citarabină, melfalan, ublituximab, palbociclib, ACP-196 (Acerata Pharma BV), TGR-1202 (TG Therapeutics, Inc.), TEDDI, TEDD, MEDI4736 (AstraZeneca), ABT-0199 (AbbVie), CC-122 (Celgene Corporation), LD-AraC, ketoconazol, etoposidă, carboplatină, moxifloxacin, citrovorum, metotrexat, filgrastim, mesna, vincristină, ciclofosfamidă, eritromicină, voriconazol, nivolumab, sau o combinație a acestora.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde ciclofosfamidă, hidroxidaunorubicină, vincristină și prednison și, opțional, rituximab.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde bendamustină și rituximab.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde ciclofosfamidă, vincristină și prednison și, opțional, rituximab.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde etoposidă, doxorubicină, vincristină, ciclofosfamidă, prednisolon și, opțional, rituximab.

În unele exemple, cel de-al doilea regim de tratament al cancerului cuprinde dexametazonă și lenalidomidă.

În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde un inhibitor de proteazom. În unele exemple, cel de-al doilea tratament cuprinde bortezomib. În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde o epoxicetonă. În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde epoxomicină. În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde o tetrapeptidă epoxicetonă.

În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde carfilzomib. În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde disulfiram, epigallocatechin-3-galat, salinosporamidă A, ONX 0912m CEP-18770, MLN9708 sau MG132.

În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde un inhibitor de Cyp3A4. În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă. În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde ketoconazol.

În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde un inhibitor de kinază Janus (JAK). În unele exemple, cel de-al doilea tratament cuprinde Lestaurtinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, CYT387, Baricitinib sau Pacritinib.

În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde un inhibitor de histon deacetilază (inhibitor de HDAC, HDI). În unele exemple, cel de-al doilea tratament al cancerului cuprinde un acid hidroxamic (sau hidroxamat), cum ar fi tricostatină A, vorinostat (SAHA), belinostat (PXD101), LAQ824, și panobinostat (LBH589), o tetrapeptidă ciclică, cum ar fi trapoxină B, o depsipeptidă, o benzamidă, cum ar fi entinostat (MS-275), CI994, și mocetinostat (MGCD0103), o cetonă electrofilă sau un compus al acidului alifatic, cum ar fi fenilbutirat și acid valproic.

Regimuri suplimentare de tratament al cancerului includ azot iperită, cum ar fi, de exemplu, bendamustină, clorambucil, clormetină, ciclofosamidă, ifosamidă, melfalan, prednimustină, trofosamidă; Alchil sulfonați cum ar fi busulfan, manosulfan, treosulfan; Etilen Imine, cum ar fi carboquonă, tiotepa, triaziquonă; Nitrozouree, cum ar fi carmustină, fotemustin, lomustină, nimustină, ranimustină, semustină, streptozocină; Epoxizi, cum ar fi, de exemplu, etoglucid; Alți agenți de alchilare, cum ar fi, de exemplu, dacarbazină, mitobronitol, pipobroman, temozolomidă; Analogi ai acidului folic, cum ar fi, de exemplu, metotrexat, perimetrexed, pralatrexat, raltitrexed; Analogi de purină, cum ar fi, de exemplu, cladribină, clofarabină, fludarabină, mercaptopurină, nelarabină, tioguanină; Analogi de pirimidină, cum ar fi, de exemplu, azacitidină, capecitabină, carmofur, citarabină, decitabină, fluorouracil, gemcitabină, tegafur; Alcaloizi Vinca, cum ar fi, de exemplu, vinblastină, vincristină, vindesină, vinflunină, vinorelbină; Derivați de podofilotoxină, cum ar fi, de exemplu, etoposidă, teniposidă; Derivați de colchicină, cum ar fi, de exemplu, demecolcină; Taxani, cum ar fi, de exemplu, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel poliglumex; Alți alcaloizi vegetali și produse naturale, cum ar fi, de exemplu, trabectedin; Actinomicine, cum ar fi, de exemplu, dactinomicină; Antraciline, cum ar fi, de exemplu, aclarubicină,

daunorubicină, doxorubicină, epirubicin, idarubicin, mitoxantronă, pirarubicină, valrubicină, zorubincină; Alte antibiotice citotoxice, cum ar fi, de exemplu, bleomicină, ixabepilonă, mitomicină, plicamicină; Compuși de platină, cum ar fi, de exemplu, carboplatină, cisplatină, oxaliplatină, satraplatină; Metilhidrazine, cum ar fi, de exemplu, procarbazină; Sensibilizatori, cum ar fi, de exemplu, acid aminolevulinic, efaproxiral, aminolevulinat de metil, porfimer de sodiu, temoporfin; Inhibitori de protein kinază, cum ar fi, de exemplu, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus; Alți agenți antineoplazici, cum ar fi, de exemplu, alitretinoină, altretamină, amzocrină, anagrelidă, trioxid de arsen, asparaginază, bexaroten, bortezomib, celecoxib, denileukin diftitox, estramustină, hidroxycarbamidă, irinotecan, Ionidamină, masoprocol, miltefosin, mitoguazonă, mitotan, oblimersen, pegaspargază, pentostatină, romidepsină, sitimagin ceradenovec, tiazofurină, topotecan, tretinoin, vorinostat; Estrogeni, cum ar fi, de exemplu, dietilstilbenol, etinilestradiol, fosfestol, poliestradiol fosfat; Progestogeni cum ar fi, de exemplu, gestonoron, medroxiprogesteron, megestrol; Analogi ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei, cum ar fi, de exemplu, buserelin, goserelin, leuprorelin, triptorelin; Anti-estrogeni, cum ar fi, de exemplu, fulvestrant, tamoxifen, toremifen; Anti-androgeni, cum ar fi, de exemplu, bicalutamidă, flutamidă, nilutamidă; Inhibitori de enzimă, aminoglutetimidă, anastrozol, exemestan, formestan, letrozol, vorozol; Alți antagoniști hormonalni, cum ar fi, de exemplu, abarelix, degarelix; Imunostimulatori, cum ar fi, de exemplu, diclorhidrat de histamină, mifamurtidă, pidotimod, plerixafor, roquinimex, timopentin; Imunosupresoare, cum ar fi, de exemplu everolimus, gusperimus, leflunomidă, acid micofenolic, sirolimus; Inhibitori de calcineurină, cum ar fi, de exemplu, ciclosporină, tacrolimus; Alte imunosupresoare cum ar fi, de exemplu, azatioprină, lenalidomidă, metotrexat, talidomidă; și Agenți radiofarmaceutici, cum ar fi, de exemplu, iobenguan.

Regimurile suplimentare de tratament al cancerului includ interferoni, interleukine, factori de necroză tumorală, factori de creștere, sau altele asemenea.

Regimurile suplimentare de tratament al cancerului includ imunostimulatoare, cum ar fi, de exemplu, aneastim, filgrastim, lenograstim, molgramostim, pegfilgrastim, sargramostim; Interferoni, cum ar fi, de exemplu, interferon alfa natural, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfacon-1, interferon alfa-n1, interferon beta natural, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gamma, peginterferon alfa-2a , peginterferon alfa-2b; Interleukine, cum ar fi, de exemplu, aldesleukină, oprelvekin;

Alte imunostimulatoare, cum ar fi, de exemplu vaccin BCG, acetat de glatiramer, diclorhidrat de histamină, imunocianină, lentinan, vaccin de melanom, mifamurtidă, pegademază, pidotimod, plerixafor, poli I:C, poli ICLC, roquinimex, tasonermin, timopentin; Imunosupresoare, cum ar fi, de exemplu, abatacept, abetimus, alefacept, imunoglobulină antilimfocitară (cal), imunoglobulină antitimocitară (iepure), eculizumab, efalizumab, everolimus, gusperimus, leflunomidă, muromab-CD3, acid micofenolic, natalizumab, sirolimus; Inhibitori de TNF alfa, cum ar fi, de exemplu, adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab; Inhibitori de interleukină, cum ar fi, de exemplu, anakinra, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, rilonacept, tocilizumab, ustekinumab; Inhibitori de calcineurină, cum ar fi, de exemplu, ciclosporină, tacrolimus; Alte imunosupresoare, cum ar fi, de exemplu, azatioprină, lenalidomidă, metotrexat, talidomidă.

Regimurile suplimentare de tratament al cancerului includ Adalimumab, Alemtuzumab, Basiliximab, Bevacizumab, Cetuximab, Certolizumab pegol, Daclizumab, Eculizumab, Efalizumab, Gemtuzumab, Ibritumomab tiuxetan, Infliximab, Muromonab-CD3, Natalizumab, Panitumumab, Ranibizumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab, sau altele asemenea, sau o combinație a acestora.

Regimurile suplimentare de tratament al cancerului includ anticorpi monoclonali, cum ar fi, de exemplu, alemtuzumab, bevacizumab, catumaxomab, cetuximab, edrecolomab, gemtuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab, Imunosupresoare, eculizumab, efalizumab, muromab-CD3, natalizumab; inhibitori de TNF alfa Inhibitors, cum ar fi, de exemplu, adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, inhibitori de Interleukină, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, tocilizumab, ustekinumab, Agenți Radiofarmaceutici, ibritumomab tiuxetan, tositumomab; Alți anticorpi monoclonali, cum ar fi, de exemplu, abagovomab, adecatumumab, alemtuzumab, anticorp monoclonal anti-CD30 Xmab2513, anticorp monoclonal anti-MET MetMab, apolizumab, apomab, arcitumomab, basiliximab, anticorp bispecific 2B1, blinatumomab, brentuximab vedotin, capromab pendetid, cixutumumab, claudiximab, conatumumab, dacetuzumab, denosumab, eculizumab, epratuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, ganitumab, gemtuzumab ozogamicin, glembatumumab, ibritumomab, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, lexatumumab, lintuzumab, lintuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, anticorp monoclonal CC49, necitumumab, nimotuzumab,

ofatumumab, oregovomab, pertuzumab, ramacurimab, ranibizumab, siplizumab, sonenecizumab, tanezumab, tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tucotuzumab, celmoleukină, veltuzumab, visilizumab, volociximab, zalutumumab.

Regimurile suplimentare de tratament al cancerului includ agenți care afectează micro-mediul tumoral, cum ar fi rețeaua de semnalizare celulară (de ex., calea de semnalizare a fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3K), semnalizarea de la receptorul de celule B și receptorul de IgE). În unele exemple, cel de-al doilea agent este un inhibitor de semnalizare PI3K sau un inhibitor de syk kinază. În unul dintre exemple, inhibitorul de syk este R788. Într-un alt exemplu este un inhibitor de PKCy, cum ar fi, doar cu titlu de exemplu, enzastaurină.

În unele exemple, agentul terapeutic suplimentar cuprinde un analgezic, cum ar fi acetaminofen.

În unele exemple, agentul terapeutic suplimentar cuprinde un agent selectat dintre: un inhibitor de LYN, SYK, JAK, PI3K, PLCy, MAPK, MEK sau de NFxB.

Exemple de agenți care afectează micro-mediul tumoral includ inhibitor de semnalizare PI3K, inhibitor de syk kinază, inhibitori de protein kinază, cum ar fi, de exemplu, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazonanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus; Alți inhibitori de angiogeneză, cum ar fi, de exemplu, GT-111, JI-101, R1530; Alți inhibitori de kinază, cum ar fi, de exemplu, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, axitinib, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, bafetinib, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, dinaciclib, dovitinib lactat, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, fostamatinib disodic, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, linifanib, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, inhibitor de Btk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, progenipoietină, R547, R763, ramucirumab, regorafenib, RO5185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XI,228, XL281RO5126766, XL418, XI,765.

Alte exemple de agenți împotriva cancerului pentru utilizare în combinație cu un compus inhibitor de Btk includ inhibitori ai semnalizării protein kinazei activate de

mitogen, de exemplu, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, or LY294002; inhibitori de Syk; inhibitori de mTOR; și anticorpi (de ex., rituxan).

Alți agenți împotriva cancerului care pot fi utilizați în combinație cu un compus inhibitor de Btk includ Adriamicină, Dactinomicină, Bleomicină, Vinblastină, Cisplatină, acivicină; aclarubicină; clorhidrat de acodazol; acronină; adozelesin; aldesleukină; altretamină; ambomicină; acetat de ametantronă; aminoglutetimidă; amsacrină; anastrozol; antramycină; asparaginază; asperlin; azacitidină; azetepa; azotomicină; batimastat; benzodepa; bicalutamidă; clorhidrat de bisantrenă; dimesilat de bisnafidă; bizelesin; sulfat de bleomicină; brequinar de sodiu; bropirimină; busulfan; cactinomicină; calusteron; caracemidă; carbetimer; carboplatină; carmustină; clorhidrat de carubicină; carzelesin; cedefingol; clorambucil; cirolemicină; cladribină; mesilat de crisnatol; ciclofosamidă; citarabină; dacarbazină; clorhidrat de daunorubicină; decitabină; dexormaplatină; dezaguanină; mesilat de dezaguanină; diaziqonă; doxorubicină; clorhidrat de doxorubicină; droloxifen; citrat de droloxifen; propionat de dromostanolonă; duazomicină; edatrexat; clorhidrat de eflornitină; elsamitrucină; enloplatină; enpromat; epipropidină; clorhidrat de epirubicină; erbulozol; clorhidrat de esorubicină; estramustină; estramustină fosfat de sodiu; etanidazol; etoposidă; fosfat de etoposidă; etoprină; clorhidrat de fadrozol; fazarabină; fenretinidă; floxuridină; fosfat de fludarabină; fluorouracil; flurocitabină; fosquidonă; fostriecin de sodiu; gemcitabină; clorhidrat de gemcitabină; hidroxiuree; clorhidrat de idarubicină; ifosfamidă; iimofosină; interleukină II (incluzând interleukină II recombinantă sau rIL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-l a; interferon gamma-l b; iproplatină; clorhidrat de irinotecan; acetat de lanreotidă; letrozol; acetat de leuprolidă; clorhidrat de liarozol; lometrexol de sodiu; lomustină; clorhidrat de losoxantronă; masoprocol; maitansină; clorhidrat de mecloretamină; acetat de megestrol; acetat de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurină; metotrexat; metotrexat de sodiu; metoprină; meteredepa; mitindomidă; mitocarcină; mitocromină; mitogilină; mitomalcină; mitomicină; mitosper; mitotan; clorhidrat de mitoxantronă; acid micofenolic; nocodazol; nogalamycină; ormaplatină; oxisuran; pegaspargază; peliomicină; pentamustină; sulfat de peplomicină; perfosfamidă; pipobroman; piposulfan; clorhidrat de piroxantronă; plicamicină; plomestan; porfimer de sodiu; porfiromycină; prednimustină; clorhidrat de procarbazine; puromycină; clorhidrat de puromycină; pirazofurină; riboprină;

rogletimidă; safingol; clorhidrat de safingol; semustină; simtrazen; sparfosat de sodiu; sparsomicină; clorhidrat de spirogermaniu; spiromustină; spiroplatină; streptonigrină; streptozocină; sulofenur; talizomicină; tecogalan de sodiu; tegafur; clorhidrat de teloxantronă; temoporfină; teniposidă; teroxironă; testolactonă; tiamiprină; tioguanină; tiotepa; tiazofurină; tirapazamină; citrat de toremifen; acetat de trestolon; fosfat de tritricibină; trimetrexat; trimetrexat glucuronat; triptorelină; clorhidrat de tubulozol; uracil iperită; uredepa; vaporetidă; verteporfină; sulfat de vinblastină; sulfat de vincristină; vindesină; sulfat de vindesină; sulfat de vinepidină; sulfat de vinglicinat; sulfat de vinleurozină; tartrat de vinorelbină; sulfat de vinrosidină; sulfat de vinzolidină; vorozol; zeniplatină; zinostatin; clorhidrat de zorubicină.

Alți agenți împotriva cancerului care pot fi utilizați în combinație cu un compus inhibitor de Btk includ: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abirateronă; aclarubicină; acilfulven; adecipenol; adozelesin; aldesleukină; antagoniști de ALL-TK; altretamină; ambamustină; amidox; amifostină; acid aminolevulinic; amrubicină; amsacrină; anagrelidă; anastrozol; andrografolidă; inhibitori ai angiogenezei; antagonist de D; antagonist de G; antarelix; proteina 1 morfogenetică anti-dorsalizantă-1; antiandrogen, carcinom de prostată; antiestrogen; antineoplaston; oligonucleotide antisens; glicinat de afidocolină; modulatori ai genei apoptozei; regulatori de apoptoză; acid apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginină deaminază; asulacrină; atamestan; atrimustină; axinastatină 1; axinastatină 2; axinastatină 3; azasetron; azatoxină; azatirozină; derivați de baccatin III; balanol; batimastat; antagoniști de BCR/ABL; benzocloruri; benzoilstaurosporină; derivați de beta-lactam; beta-aletină; betaclamicină B; acid betulinic; inhibitor de bFGF; bicalutamidă; bisantrenă; bisaziridinilspemină; bisnafidă; bistratenă A; bizelesină; breflat; bropirimină; budotitan; budotitan, butionin sulfoximină; calcipotriol; calfostină C; derivați de camptotecină; variolă canară IL-2; capecitabină; carboxamidă-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibitor derivat din cartilaj; carzelesină; inhibitori de cazein kinază (ICOS); castanospermină; cecropină B; cetorelix; cloruri; cloroquinolaxină sulfonamidă; cicaprost; cis-porfirină; cladribină; analogi de clomifen; clotrimazol; colismicină A; colismicină B; combretastatină A4; analog de combretastatină; conagenină; crambescidin 816; crisnatol; criptoficină 8; derivați de criptoficină A; curacin A; ciclopentantrachinone; cicloplatam; cipemicină; ocfosfat de citarabină; factor citolitic; citostatină; dacliximab; decitabină; dehidrodidemnină B; deslorelin; dexametazonă; dexifosfamidă; dexrazoxan;

dexverapamil; diaziqonă; didemnină B; didox; dietilnorspermină; dihidro-5-azacidină; 9-dioxamicină; difenil spiromustină; docosanol; dolasetron; doxifluridină; droloxifen; dronabinol; duocarmicină SA; ebselen; ecomustină; edelfosină; edrecolomab; eflomitină; elemenă; emitefur; epirubicină; epristeridă; analog de estramustină; agoniști de estrogen; antagoniști de estrogen; etanidazol; fosfat de etoposidă; exemestan; fadrozol; fazarabină; fenretinidă; filgrastim; finasteridă; flavopiridol; flezelastină; fluasteron; fludarabină; clorhidrat de fluorodaunorubicin; forfenimex; formestan; fostriecină; fotemustină; gadolinu texafirină; azotat de galiu; galocitabină; ganirelix; inhibitori de gelatinază; gemcitabină; inhibitori de glutation; hepsulfam; heregulină; hexameten bisacetamidă; hipericina; acid ibandronic; idarubicină; idoxifen; idramantonă; ilmofosină; ilomastat; imidazoacridone; imichimod; peptide imunostimulatoare; insulină cum ar fi, de exemplu, inhibitor al receptorului 1 de factor de creștere; agoniști de interferon; interferoni; interleukine; iobenguan; iododoxorubicină; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladină; izobengazol; izohomohalicodrină B; itasetron; jasplakinolidă; kahalalidă F; triacetat de lamelină-N; lanreotidă; leinamicină; lenograstim; sulfat de lentinan; leptolstatină; letrozol; factor de inhibare a leucemiei; interferon alfa leucocitar; leuprolidă+estrogen+progesteron; leuprorelină; levamisol; liarozol; analog de poliamină liniară; peptidă dizaharidă lipofilă; compuși lipofili de platină; lisoclinamidă 7; lobaplatină; lombricină; lometrexol; lonidamină; losoxantronă; lovastatină; loxoribină; lurtotecan; texafirină de lutețiu; lizofilină; peptide litice; maitansină; manostatină A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibitori de matrilizină; inhibitori ai matricei metaloproteinazei; menogaril; merbarone; meterelin; metioninază; metoclopramid; inhibitor de MIF; mifepristonă; miltefosină; mirimostim; ARN cu două lanțuri cu potrivire eronată; mitoguazonă; mitolactol; analogi de mitomicină; mitonafidă; factor de creștere a fibroblastului mitotoxină-saporină; mitoxantronă; mofaroten; molgramostim; anticorp monoclonal, gonadotropină corionică umană; monofosforil lipidă A+ perete celular miobacterium sk; mopidamol; inhibitor al genei de rezistență la mai multe medicamente; terapie pe bază de supresoare 1 tumorale multiple; agent iperită împotriva cancerului; micaperoxid B; extract de perete celular micobacterian; miriaporona; N-acetildinalină; benzamide N-substituite; nafarelină; nagrestip; naloxonă+pentazocină; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatină; nemorubicină; acid neridronic; endopeptidază neutră; nilutamidă; nisamicină; modulatori de oxid nitric; antioxidant nitroxid; nitruilină; O6-benzilguanină; octreotidă; okicenonă; oligonucleotide; onapristonă; ondansetron;

ondansetron; oracin; inductor oral de citokine; ormaplatină; osateronă; oxaliplatină; oxaunomicină; palauamină; palmitoilrizoxină; acid pamidronic; panaxitriol; panomifen; parabactină; pazelliptină; pegaspargază; peldesin; pentosan polisulfat de sodiu; pentostatină; pentrozol; perflubron; perfosfamidă; alcool perilic; fenazinomicină; fenilacetat; inhibitori de fosfatază; picibanil; clorhidrat de pilocarpină; pirarubicină; piritrexim; placetină A; placetin B; inhibitor al activatorului de plasminogen; complex de platină; compuși de platină; complex platină-triamină; porfimer de sodiu; porfiromicină; prednison; bis-acridonă de propil; prostaglandină J2; inhibitori de proteazom; modulator imunitar pe bază de proteină A; inhibitor de protein kinază C; inhibitori de protein kinază C, microalge; inhibitori de protein tirozin fosfatază; inhibitori de purin nucleozid fosforilază; purpurine; pirazoloacridină; conjugat de hemoglobină piridoxilată și polioxietilenă; antagoniști de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibitori de protein transferază ras farnesil; inhibitori de ras; inhibitor de ras-GAP; reteliptină demetilată; reniu Re 186 etidronat; rizoxină; ribozime; RII retinamidă; rogletimidă; rohitukină; romurtide; roquinimex; rubiginonă B 1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; mimetice Sdi 1; semustină; inhibitor 1 de derivat de senescență; oligonucleotide sens; inhibitori de transducție a semnalului; modulatori de transducție a semnalului; proteină de legare a antigenului cu unsingur lanț; sizofiran; sobuzoxan; borocaptat de sodiu; fenilacetat de sodiu; solverol; proteină de legare a somatomedinei; sonermin; acid sparfolic; spicamicină D; spiromustină; splenopentină; spongistatină 1; squalamină; inhibitor de celule stem; inhibitori ai diviziunii celulelor stem; stipiamidă; inhibitori de stromelizină; sulfinozină; antagonist peptidic intestinal vasoactiv superactiv; suradista; suramină; swainsonină; glicozaminoglicani sintetici; talimustină; metodură de tamoxifen; tauromustină; tazaroten; tecogalan de sodiu; tegafur; telurapiriliu; inhibitori de telomerază; temoporfină; temozolomidă; teniposidă; tetraclorodecaoxid; tetrazomină; taliblastină; tiocoralină; trombopoietină; trombopoietină mimetică; timalfasină; agonist al receptorului de timopietină; timotrinan; hormon de stimulare a tiroidei; staniu etiopurpurină de etil; tirapazamină; biclorură de titanocen; topsentin; toremifen; factor de celule stem totipotent; inhibitori de traducere; tretinoină; triacetiluridină; triciribină; trimetrexat; triptorelină; tropisetronă; turosteridă; inhibitori de tirozin kinază; tirstofine; inhibitori de UBC; ubenimex; factor de inhibare a creșterii derivat din sinusul urogenital; antagoniști ai receptorilor de urokinază; vapreotidă; variolină B; sistem vectorial, terapie genică a eritrocitelor;

velaresol; veramină; verdine; verteporfină; vinorelbină; vinxaltină; vitaxină; vorozol; zanoteronă; zeniplatină; zilascorb; și zinostatin stimalamer.

Alți agenți împotriva cancerului care pot fi folosiți în combinație cu un compus inhibitor de Btk includ agenți de alchilare, antimetaboliți, produse naturale sau hormoni, de exemplu, azot iperită (de ex., mecloroetamină, ciclofosfamidă, clorambucil etc.), alchil sulfonați (de ex., busulfan), nitrozouree (de ex., carmustină, lomusitne, etc.) sau triazene (decarbamină, etc.). Exemple de antimetaboliți includ, dar nu se limitează la, analogi de acid folic (de ex., metotrexat) sau analogi de pirimidină (de ex., Citarabină), analogi de purină (de ex., mercaptopurină, tioguanină, pentostatină).

Exemple de agenți de alchilare care pot fi folosiți în combinație cu un compus inhibitor de Btk includ, dar nu se limitează la, azot iperită (de ex., mecloroetamină, ciclofosfamidă, clorambucil, meifalan etc.), etilenimină și metilmelamine (de ex., hexametilmelamină), alchil sulfonați (de ex., busulfan), nitrozouree (de ex., carmustină, lomusitne, semustină, streptozocină, etc.) sau triazeni (decarbamină, etc.). Exemple de antimetaboliți includ, dar nu se limitează la analogi de acid folic (de ex., metotrexat) sau analogi de pirimidină (de ex., fluorouracil, floxouridină, Citarabină), analogi de purină (de ex., mercaptopurină, tioguanină, pentostatină).

Exemple de hormoni și antagoniști includ, dar nu se limitează la, adrenocorticosteroizi (de ex., prednison), progestative (de ex., caproat de hidroxiprogesteron, acetat de megestrol, acetat de medroxiprogesteron), estrogeni (de ex., dietlistilbestrol), antiestrogeni (de ex., tamoxifen), androgeni (de ex., propionat de testosteron, fluoximesteron), antiandrogeni (de ex., flutamidă), analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (de ex., leuprolidă).

Alți agenți care pot fi utilizați în metodele și compozițiile descrise aici pentru tratamentul sau prevenirea cancerului includ complexe de coordonare a platinei (de ex., cisplatină, carboblatină), antracendionă (de ex., mitoxantronă), uree substituită (de ex., hidroxiuree), derivat de metil hidrazină (de ex., procarbamină), supresoare corticosuprarenale (de ex., mitotan, aminoglutetimidă).

Exemple de agenți împotriva cancerului, care acționează prin oprirea celulelor în fazele G2-M din cauza microtubulilor stabilizați, și care pot fi utilizați în combinație cu un compus inhibitor de Btk includ, fără limitare, următoarele medicamente comercializate și medicamente în curs de dezvoltare: Erbulozol (cunoscut, de asemenea, ca R-55104), dolastatină 10 (cunoscut, de asemenea, ca DLS-10 și NSC-376128), isetionat de mivobulină (cunoscut, de asemenea, ca CI-980), vincristină,

NSC-639829, discodermolid (cunoscut, de asemenea, ca NVP-XX-A-296) , ABT-751 (Abbott, cunoscut, de asemenea, ca E-7010), Altorhyrtins (cum ar fi Altorhyrtin A și Altorhyrtin C), Spongistatine (cum ar fi Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8 și Spongistatin 9), clorhidrat de Cemadotin (cunoscut, de asemenea, ca LU-103793 și NSC-D-669356), Epotilonă (cum ar fi Epotilonă A, Epotilonă B, Epotilonă C (cunoscut, de asemenea, ca dezoxiepotilonă A sau dEpoA), Epotilonă (cunoscută, de asemenea, ca KOS-862, dEpoB și dezoxiepotilonă B), Epotilonă E, Epotilonă F, N-oxid de epotilonă B, N-oxid de epotilonă A, 16-aza-epotilonă B, 21-aminoepotilonă B (cunoscută, de asemenea, ca BMS -310705), 21-hidroxiopotilonă D (cunoscută, de asemenea, ca Desoxiepotilonă F și dEpoF), 26-fluoroepotilonă), Auristatin PE (cunoscută, de asemenea, ca NSC-654663), Soblidotin (cunoscută, de asemenea, ca TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, cunoscută, de asemenea, ca LS-4577), LS-4578 (Farmacia, cunoscută, de asemenea, ca LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfat de vincristină, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, cunoscut, de asemenea, ca WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Maghiară de Științe), BSF-223651 (BASF, cunoscut, de asemenea, ca ILX-651 și LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficină 52 (cunoscută, de asemenea, ca LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, cunoscut, de asemenea, ca AVE-8063A și CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, cunoscut, de asemenea, ca AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl și RPR-258062A), Vitilevuamidă, Tubulisin A, Canadensol, Centaureidin (cunoscut, de asemenea, ca NSC-106969), T-138067 (Tularik, cunoscut, de asemenea, ca T-67, TL-138067 și TI-138067), COBRA-1 (Institutul Parker Hughes, cunoscut, de asemenea, ca DDE-261 și WHI-261), H10 (Universitatea de Stat din Kansas), H16 (Universitatea de Stat din Kansas), Oncocidin A1 (cunoscut, de asemenea, ca BTO-956 și DIME), DDE-313 (Institutul Parker Hughes), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Institutul Parker Hughes), SPA-1 (Institutul Parker Hughes, cunoscut, de asemenea, ca SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, cunoscut, de asemenea, ca MF-569), Narcozină (cunoscută, de asemenea, ca NSC-5366), Nascapină, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, cunoscută, de asemenea, ca MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadocene acetilacetona, T-138026

(Tularik), Monsatrol, Inanocină (cunoscută, de asemenea, ca NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, cunoscut, de asemenea, ca T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobins (cum ar fi Desmetileleuterobin, Desaeleuterobin, Isoeleuterobin A, și Z-Eleuterobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halicondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamidă A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolid A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatină, (-)-Fenilahistină (cunoscută, de asemenea, ca NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverin B, D-43411 (Zentaris, cunoscut, de asemenea, ca D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (cunoscut, de asemenea, ca SPA-110, sare trifluoracetat) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), resverastatin fosfat de sodiu, BPR-OY-007 (Institute Naționale de Cercetare în Sănătate) și SSR-250411 (Sanofi).

Formulările pot fi utilizate în orice combinație cu unu sau mai mulți alți agenți anti-tromboembolici pentru a trata sau a preveni tulburarea tromboembolică (de ex., accident vascular cerebral). Exemple de agenți anti-tromboembolici includ, dar nu se limitează la oricare dintre următoarele: agenți trombolitici (de ex., alteplază anistreplază, streptokinază, urokinază sau activator tisular de plasminogen), heparină, tinzaparină, warfarină, dabigatran (de ex., dabigatran etexilat), inhibitori de factori Xa (de ex., fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717, sau YM150), ticlopidină, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, sau BIBR 1048.

În unele exemple, agentul suplimentar împotriva cancerului este un inhibitor de Bcl-2.

În unele exemple, agentul suplimentar împotriva cancerului este inhibitor al punctului de control imunitar. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imunitar este un inhibitor al ligandului 1 de moarte programată (PD-L1, cunoscut, de asemenea, ca B7-H1, CD274), al morții programate 1 (PD-1), CTLA-4, PD-L2 (B7-DC, CD273), LAG3, TIM3, 2B4, A2aR, B7H1, B7H3, B7H4, BTLA, CD2, CD27, CD28, CD30, CD40, CD70, CD80, CD86, CD137, CD160, CD226, CD276, DR3, GAL9, GITR, HAVCR2, HVEM, IDO1, IDO2, ICOS (costimulator inductibil al celulelor T), KIR, LAIR1, LIGHT, MARCO (receptor de macrofag cu structură de colagen), PS (fosfatidilserină), OX-40, SLAM, TIGIT, VISTA, VTCN1, sau orice combinații ale acestora. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imunitar este un inhibitor de PD-L1, PD-1, CTLA-4,

LAG3 sau TIM3. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imun este un inhibitor de PD-L1. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imunitar este un inhibitor de PD-1. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imun este un inhibitor de CTLA-4. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imun este un inhibitor de LAG3. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imun este un inhibitor de TIM3. În unele exemple, inhibitorul punctului de control imun este un inhibitor de PD-L2.

În unele exemple, formulările sunt administrate în combinație cu un inhibitor de CD20. Exemple de inhibitori de CD20 includ, dar nu sunt limitați la, ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, rituximab, tositumomab și obinutuzumab.

În unele exemple, agentul suplimentar împotriva cancerului utilizat în combinație cu formulările descrise aici include inhibitori de CDK4 (de ex., palbociclib).

În unele exemple, agentul suplimentar împotriva cancerului este un inhibitor de proteazom. În unele exemple, inhibitorul de proteazom este selectat dintre bortezomib sau carfilzomib

În unele exemple, agentul suplimentar împotriva cancerului, care poate fi administrat în combinație cu formulările, este un inhibitor de HDAC. În unele exemple, inhibitorul de HDAC este abexinostat sau o sare a acestuia. În unele exemple, abexinostat-ul sau o sare a acestuia este abexinostat HCl. În unele exemple, abexinostatul sau o sare a acestuia este tosilat de abexinostat.

În unele exemple, agentul suplimentar împotriva cancerului, care poate fi administrat în combinație cu formulările, este un inhibitor de MALT1, un inhibitor de MCL-1, un inhibitor de IDH1, un inhibitor de TLR sau un inhibitor de PIM.

În unele exemple, agentul suplimentar împotriva cancerului, care poate fi administrat în combinație cu formulările, este un agent imunomodulator. Exemple de agenți imunomodulatori includ, dar nu sunt limitate la, lenalidomidă, talidomidă și pomalidomidă.

Atunci când individul suferă sau riscă să sufere de o boală autoimună, o boală inflamatorie sau o boală alergică, Compusul 1 poate fi utilizat împreună cu unu sau mai mulți dintre următorii agenți terapeutici, în orice combinație: imunosupresoare (de ex., tacrolimus, ciclosporină, rapamicină, metotrexat, ciclofosfamidă, azatioprină, mercaptopurină, micofenolat sau FTY720), glucocorticoizi (de ex., prednison, acetat de cortizon, prednisolon, metilprednisolon, dexametazonă, betametazonă, triamcinolon, beclometazonă, acetat de fludrocortizon, acetat de deoxicorticosteron,

aldosteron), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de ex., salicilați, acizi arilalcanoici, acizi 2-arilpropionici, acizi N-arilantranilici, oxicami, coxibi sau sulfonanilide), inhibitori specifici Cox-2 (de ex., valdecoxib, celecoxib, sau rofecoxib), leflunomidă, tioglucoză de aur, tiomalat de aur, aurofină, sulfasalazină, hidroxiclorochinină, minociclină, proteine de legare a TNF- α (de ex., infliximab, etanercept sau adalimumab), abatacept, anakinra, interferon- β , interferon- γ , interleukină-2, vaccinuri antialergice, antihistamine, antileucotriene, beta-agoniști, teofilină sau anticolinergice.

Kituri/Articole de fabricație

Pentru utilizare în metodele terapeutice de utilizare descrise aici, kiturile și articolele de fabricație sunt de asemenea descrise aici. Astfel de kituri includ un purtător, ambalaj, sau recipient care este compartimentat pentru a primi unu sau mai multe recipiente, cum ar fi flacoane, tuburi, și altele asemenea, fiecare dintre recipiente cuprinzând unul dintre elementele separate care urmează să fie utilizate într-o metodă descrisă aici. Recipiente adecvate includ, de exemplu, sticle, flacoane, seringi și eprubete. Într-un exemplu, recipientele sunt formate dintr-o varietate de materiale, cum ar fi sticlă sau plastic.

Articolele de fabricație furnizate aici conțin materiale de ambalare. Materialele de ambalare utilizate în ambalarea produselor farmaceutice includ, de exemplu, brevetul U.S. nr. 5,323,907. Exemple de materiale de ambalare farmaceutică includ, dar nu se limitează la, ambalaje blistere, sticle, tuburi, pungi, recipiente, sticle, și orice material de ambalare adecvat pentru o formulare selectată și pentru modul de administrare și tratament dorite.

În unele exemple, compușii sau compozițiile descrise aici sunt prezentate într-un ambalaj sau într-un dispozitiv pentru administrare care poate conține una sau mai multe forme pentru administrare unitară care conțin ingredientul activ. Compusul sau compoziția descrisă aici este ambalată singură, sau este ambalată cu alt compus sau alt ingredient sau aditiv. În unele exemple, ambalajul conține unu sau mai multe recipiente umplute cu unu sau mai multe dintre ingredientele compozițiilor farmaceutice. În unele exemple, ambalajul cuprinde folie de metal sau plastic, cum ar fi un ambalaj blister. În unele exemple, ambalajul sau dispozitivul dozator este însoțit de instrucțiuni pentru administrare, cum ar fi instrucțiuni pentru administrarea

compușilor sau compozițiile pentru tratarea unei boli neoplazice. În unele exemple, ambalajul sau dozatorul este însoțit de un aviz asociat cu recipientul în forma prescrisă de o agenție guvernamentală care reglementează fabricarea, utilizarea sau vânzarea produselor farmaceutice, aviz care reflectă aprobarea de către agenție a formei medicamentului pentru administrare umană sau veterinară. În unele exemple, un astfel de aviz, de exemplu, este etichetarea aprobată de U.S. Food and Drug Administration pentru medicamente eliberate pe bază de rețetă, sau prospectul de produs aprobat. În unele exemple, compozițiile includ un compus descris aici, formulat într-un purtător farmaceutic compatibil, sunt preparate, plasate într-un recipient adecvat, și sunt etichetate pentru tratamentul unei afecțiuni indicate.

De exemplu, recipientul (recipientele) includ Compus 1, opțional, într-o compoziție sau în combinație cu alt agent, așa cum este dezvoltat aici. Astfel de kituri includ opțional un prospect sau o etichetă de identificare, sau instrucțiuni referitoare la utilizarea sa în metodele descrise aici.

Un kit include de obicei etichete care listează conținutul și/sau instrucțiunile de utilizare, și prospecte cu instrucțiuni de utilizare. De obicei, va fi inclus, de asemenea, un set de instrucțiuni.

Într-un exemplu, o etichetă este pe sau asociată cu recipientul. Într-un exemplu, o etichetă este pe un recipient atunci când sunt atașate, turnate sau gravate în recipientul însuși litere, numere sau alte caractere care formează eticheta; o etichetă este asociată cu un recipient atunci când este prezentă într-un recipient sau purtător care deține, de asemenea, recipientul, de exemplu, sub formă de prospect. Într-un exemplu, o etichetă este utilizată pentru a indica faptul că conținutul urmează să fie utilizat pentru o anumită aplicație terapeutică. Eticheta indică, de asemenea, instrucțiuni de utilizare a conținutului, cum ar fi în metodele descrise aici.

În anumite exemple, compozițiile farmaceutice sunt prezentate într-un ambalaj sau într-un dispozitiv pentru administrare care conține una sau mai multe forme pentru administrare unitară care conțin un compus furnizat aici. Ambalajul, de exemplu, conține folie de metal sau plastic, cum ar fi un blister. Într-un exemplu, ambalajul sau dispozitivul dozator este însoțit de instrucțiuni de administrare. Într-un exemplu, ambalajul sau dozatorul este, de asemenea, însoțit de un aviz asociat cu recipientul în forma prescrisă de o agenție guvernamentală care reglementează fabricarea, utilizarea sau vânzarea produselor farmaceutice, aviz care reflectă aprobarea de către agenție a formei de medicament pentru administrare umană sau veterinară. Un astfel

de aviz, de exemplu, este etichetarea aprobată de U.S. Food and Drug Administration pentru medicamentele eliberate pe bază de rețetă, sau prospectul de produs aprobat. Într-un exemplu, compozițiile care conțin un compus furnizat aici formulat într-un purtător farmaceutic compatibil sunt, de asemenea, preparate, plasate într-un recipient adecvat, și sunt etichetate pentru tratamentul unei afecțiuni indicate.

EXEMPLE

Următoarele ingrediente, formulări, procedee și proceduri pentru punerea în practică a metodelor dezvăluite aici corespund celor descrise mai sus. Formularea BK21A este o formulare în conformitate cu invenția revendicată. Alte formulări sunt prezentate în exemple doar în scopuri ilustrative sau de comparare.

Exemplul 1: Metoda de granulare umedă pentru prepararea formulărilor de tabletă cu încărcare mare de ibrutinib

Un amestecător cu forfecare puternică este încărcat cu ibrutinib, componente intragranulare, cum ar fi lactoză monohidrat, opțional, celuloză microcristalină și, opțional, croscarmeloză de sodiu și hidroxipropilceluloză, în proporții g/g așa cum este descris în tabelele 1A-1F. Ingredientele au fost apoi amestecate și a fost adăugată treptat apă (sau o soluție apoasă de liant). Odată granulate, granulele umede au fost uscate într-un uscător cu pat fluidizat cu o temperatură de intrare de 60°C, până când pierderea la uscare (LOD) a fost <1,5%. Materialul granulat uscat a fost apoi trecut printr-un Comil echipat cu o sită de 0,04 inchi. Componentele extragranulare, cum ar fi croscarmeloza de sodiu, lauril sulfatul de sodiu și dioxidul de siliciu coloidal au fost apoi amestecate cu granulele într-un amestecător timp de 20 de minute. Stearatul de magneziu a fost încărcat în amestecător. Amestecul final a fost amestecat încă două minute. Amestecul final a fost apoi descărcat și comprimat în tablete. Tabletele sunt păstrate la temperatura camerei până la utilizare.

Formulările de tabletă cu granulare umedă W1-W19, W22, W23-W24 și BK01-BK02, BK04, BK06-BK09, BK21A și BK21B prezentate mai jos în Tabelele 1A-1F au fost preparate la fel sau în mod similar cu cel descris mai sus.

	w1		w2		w3		w4		w5		w6		w7	
	% în greutate	mg/ Tab	% în greutate	mg/ Tab	% în greutate	mg/Tab	% în greutate	mg/ Tab	% în greutate	mg/ Tab	% în greutate	mg/ Tab	% în greutate	mg/ Tab
(Cabosil M5P)														
Stearat de magneziu	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,0
Total	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100%	800,0

Tabelul 1B: Formulări de tabletă cu granulare umedă

	W8	W10	W9	W11
Ibrutinib	60,0%	60,0%	70,0%	70,0%
MCC (Avicel PH101)	14,0%	13,5%	9,0%	8,5%
Lactoză Mono (Fast Flo 316)	14,0%	13,5%	9,0%	8,5%
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	-	2,5%	-	3,0%
Hidroxipropilceluloză (Klucel EXF)	-	1,0%	-	-
Subtotal (intra)	88,0%	90,5%	88,0%	90,0%
SLS (Kolliphor Fine)	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	5,0%	2,5%	5,0%	3,0%
Dioxid de siliciu (Cabosil M5P)	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Stearat de magneziu	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Total	100,0%			

Tabelul 1C: Formulări de tabletă cu granulare umedă

	W12	W13	W14	W15	W16
Ibrutinib	60,0%	60,0%	70,0%	70,0%	70,0%
MCC (Avicel PH101)	12,0%	12,0%	7,0%	7,0%	-
Lactoză Mono (Fast Flo 316)	12,0%	12,0%	7,0%	7,0%	14,0%
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Hidroxipropilceluloză (SSL)	2,0%	-	2,0%	-	-
Povidonă (K25)	-	2,0%	-	2,0%	2,0%
Subtotal (intra)	91,0%				
SLS (Kolliphor Fine)	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
Dioxid de siliciu (Cabosil M5P)	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Stearat de magneziu	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%

	W12	W13	W14	W15	W16
Total	100,0%				

Tabelul 1D: Formulări de tabletă cu granulare umedă

Componentă	Amestec					
	W17	W18	W19	W21	W23	W24
Intragranular						
Ibrutinib	70.00%	70.00%	70.00%	70%	70%	70%
Lactoză (Fast Flo 316)	14.00%	14.00%	14.00%	13.00%	13.00%	14.00%
PVP K25	2.00%	2.00%	2.00%	3.00%	3.00%	2.00%
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
SLS (Kolliphor Fine)	1.00%	0.00%	0.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Poloxamer			1.00%			
Tween 80		0.50%				
Subtotal (Intra)	92.00%	91.50%	92.00%	92.00%	92.00%	92.00%
Apă	35%	35%	35%	35%	40%	40%
Extragranular						
	17A	17B	17C			
Lactoză (Fast Flo 316)	5.00%	0.00%	0.00%	5.50%	5.00%	5.00%
Acid citric		5.00%				
Poloxamer			5.00%			
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
Dioxid de siliciu (Cabosil M5P)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
Stearat de magneziu	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
Total	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

Tabelul 1E: Formulări de tabletă cu granulare umedă

Componentă	BK01	BK02	BK04	BK06	BK07	BK08	BK09	BK10
Intragranular								
Ibrutinib	70.00%	70.00%	70.00%	70.00%	70%	70%	70%	70%
Lactoză (Fast Flo 316)	14.00%	14.00%	14.00%	13.00%	14.00%	6.00%	5.00%	16%
Povidonă (PVP K25)	2.00%	2.00%	2.00%	3.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.0%
Crospovidonă	5.00%	10.00%	0	5.00%	5.00%	15.0%	15.0%	10.0%
Amidon glicolat de sodiu	0	0	5.00%	0	0	0	0	0
SLS (Kolliphor Fine)	1.00%	1.00%	0.00%	1.0%	3.00%	1.00%	3.00%	1.0%
Subtotal (Intra)	92.00%	97.00%	92.0%	92.00%	94.00%	94.00%	95.00%	99.0%

Componentă	BK01	BK02	BK04	BK06	BK07	BK08	BK09	BK10	
Extragranular	BK01A	BK01B							
Lactoză (Fast Flo 316)	5.00%	2.00%	2.00%	5.0%	5.0%	3.00%	5.00%	4.00%	0
Crospovidonă	2.00%	5.00%	0	0	2.00%	2.00%	0	0	0
Amidon glicolat de sodiu	0	0	0	2.00%	0	0	0	0	0
Dioxid de siliciu (Cabosil M5P)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
Stearat de magneziu	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
Total	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.0%

Tabelul 1F: Formulări de tabletă cu granulare umedă

Ingrediente	BK21A	BK21B
Ibrutinib (Intra)	70%	70%
Lactoză monohidrat (intra)	14%	14%
Celuloză microcristalină (Extra)	5%	2%
Liant (PVP K25) (Intra)	2%	2%
SLS (%Intra / %Extra)	1% (1/0)	4% (1/3)
Croscarmeloză de sodiu (% intra / Extra)	7% (5/2)	7% (5/2)
Dioxid de siliciu coloidal (extra)	0,5%	0,5%

Ingrediente	BK21A	BK21B
Stearat de Mg (Extra)	0,5%	0,5%

Exemplul 2: Metodă de granulare uscată pentru prepararea formulărilor de tabletă de Ibrutinib

Ibrutinib, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu și, opțional, stearat de magneziu au fost trecute printr-o sită de 1000 micrometri. Amestecul a fost apoi amestecat timp de 10 minute. Preamestecul a fost încărcat într-un compactor cu role și a fost compactat la 0,6 kN/cm. Panglica rezultată a fost trecută printr-o moară oscilantă echipată cu o sită de 0,8 mm. Granulele măcinate au fost apoi combinate cu componentele extragranulare: celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu și, opțional, stearat de magneziu și au fost amestecate timp de 10 minute. Amestecul a fost apoi comprimat în tablete folosind o presă manuală cu o singură stație.

Formulările de tabletă D1 și D5 cu granulare uscată prezentate mai jos în Tabelul 2 au fost preparate așa cum este descris mai sus.

Tabelul 2: Formulări de tabletă cu granulare uscată

Componentă	D1		D5	
	% în greutate	mg/Tab	% în greutate	mg/Tab
Ibrutinib	50,00	560,0	42,42	560,0
MCC (Avicel PH101)	30,00	336,0	45,88	605,7
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	4,00	44,8	3,97	52,4
SLS (Kolliphor Fine)	3,40	38,1	2,85	37,6
Stearat de magneziu	-	-	0,24	3,2
Subtotal (intra)	87,40	978,9	95,36	1258,9
MCC (Avicel PH200)	7,50	84,0	-	-
SLS (Kolliphor Fine)	1,60	17,9	1,39	18,3
Croscarmeloză Na (Ac-Di-Sol)	3,00	33,6	3,00	39,6

Componentă	D1		D5	
	% în greutate	mg/Tab	% în greutate	mg/Tab
Stearat de magneziu	0,50	5,6	0,24	3,2
Total	100,00	1120,0	100,00	1320,1

Exemplul 3: Prepararea formulărilor de tabletă cu încărcare mare de ibrutinib cu eliberare imediată

Formulările de tabletă cu eliberare imediată sunt preparate folosind componentele prezentate în Tabelul 3 urmând procedura din Exemplul 1.

Tabelul 3: Componentele formulării de tabletă cu eliberare imediată

Ingredient	Gamă
Ibrutinib	80 până la 90%
Lactoză	0 până la 10%
Croscarmeloză de sodiu	1 până la 10%
Celuloză microcristalină	0 până la 10%
Dioxid de siliciu coloidal	0 până la 1%
Stearat de magneziu	0,25% până la 2,5%
Total	Interval de greutate a tabletei: 622 mg până la 700 mg

Exemplul 4: Prepararea formulărilor de capsule de Ibrutinib

Procedeul de fabricare a formulării A de capsulă include următoarele etape: se cântărește cantitatea indicată de componente, se amestecă împreună și se adaugă într-o capsulă de dimensiune corespunzătoare și se închide capsula. Capsulele se păstrează la temperatura camerei până la utilizare.

Exemplul 5: Evaluarea *in vivo* a formulărilor de tablete de ibrutinib și a formulărilor de capsule de ibrutinib, cu încărcare mare, cu granulare umedă și uscată

Farmacocinetica ibrutinibului în capsulă (Formulara A) față de diferite formulări de tablete cu granulare umedă (Formulările B, C și D care corespund formulărilor W8, W10 și, respectiv, W11 din Exemplul 1) și cu granulare uscată (Formulările E și F care corespund formulărilor D1 și, respectiv, D5 din Exemplul 2), a fost studiată la câini beagle masculi aflați la repaus alimentar, după administrare orală unică a formulărilor de ibrutinib de 140 mg administrate conform unui model încrucișat cu pătrat latin. Tabletele cu granulare umedă (Formulările B, C și D) și cu granulare uscată (Formulările E și F) au fost studiate în două grupuri paralele cu capsulă ca control intern în fiecare grup. Compoziția formulărilor de tabletă și încărcarea cu medicament sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Formulări de tablete de ibrutinib – Încărcare cu medicament și compoziție

Formulare	A	B	C	D	E	F
Proces	--	Umed	Umed	Umed	Uscat	Uscat
Componentă	% g/g	% g/g	% g/g	% g/g	% g/g	% g/g
Ibrutinib	42,0	60,0	60,0	70,0	50,0	42,0
Lactoză monohidrat NF	0	14	13,5	8,5	0	0
Celuloza microcristalină NF	46,5	14	13,5	8,5	37,5	46,5
Hidroxipropil celuloză NF	0	0	1,0	0	0	0
Croscarmeloză de sodiu NF	7,0	5,0	5,0	6,0	7,0	7,0
Lauril sulfat de sodiu NF	4,0	6,0	6,0	6,0	5,0	4,0
Dioxid de siliciu coloidal NF	0	0,5	0,5	0,5	0	0
Stearat de magneziu NF	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Greutatea tabletei	333,3	233,3	233,3	200,0	280,0	333,3

arată profiluri ale concentrației plasmatice medie în timp de ibrutinib după administrarea la câini Beagle aflați în repaus alimentar a unei doze orale unice de o

formulare de capsulă, în raport cu trei formulări diferite de tabletă în formă umedă, (Doză = 140 mg).

FIG. 1 și FIG. 2 arată profiluri ale concentrației plasmatice medie în funcție de timp pentru ibrutinib după administrarea la câini Beale aflați în repaus alimentar a unei doze orale unice a trei tablete diferite de ibrutinib în formă umedă și, respectiv, a două tablete în formă uscată (Doză = 140 mg). În general, toate formulările de tabletă cu granulare umedă (B, C și D) testate au arătat concentrații comparabile cu formularea de capsulă. În mod specific, formulările de tabletă cu granulare umedă B, C și D au prezentat valori medii de % F_{rel} care variază de la 72 până la 110% (Tabelul 5). Cu toate acestea, formulările de tabletă cu granulare uscată, E și F, au prezentat concentrații mai mici, în comparație cu capsulele, cu valori medii de % F_{rel} care variază de la 43 până la 52% (Tabelul 6). În plus, s-a observat o variabilitate redusă a expunerii la ibrutinib cu formulările cu granulare umedă, atunci când a fost comparată cu formularea de capsulă (Tabelele 5 și 7). În unele exemple, formularea de tabletă asigură o variabilitate scăzută neașteptată a expunerii la ibrutinib în termeni de % CV, atât pentru C_{max} , cât și pentru AUC atunci când sunt administrate în condiții de repaus alimentar și de hrănire, vezi, de exemplu, Formularea BK21B în comparație cu formularea A de capsulă, și formulările de tabletă BK02 și BK21A (Tabelul 7). În unele exemple, formularea de tabletă asigură absență neașteptată a efectului alimentar asupra C_{max} și T_{max} atunci când este administrată în condiții de hrănire, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar, fapt care este considerat că conduce la o eficacitate terapeutică și la efecte secundare mai previzibile atunci când este administrată cu sau fără alimente, vezi, de exemplu, Tabelul 7.

Tabel 5: Parametrii PK plasmatici medii (%CV) ai ibrutinibului după administrare în doză unică a trei formulări diferite de tablete de ibrutinib în formă umedă la câini Beagle aflați la repaus alimentar (n = 7)

Formulare	Doză (mg)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (ore)	$T_{1/2}$ (ore)	AUC (ng*oră/mL)	F_{rel} (%)
A (capsulă)	140	32,1 (93,7)	2,36	ND	146 (106)	N/A
B (W8 umed)	140	20,7 (54,1)	1,64	ND	63,2 (37,7)	96 (63,1)

Formulare	Doză (mg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (ore)	T _{1/2} (ore)	AUC (ng*oră/mL)	F _{rel} (%)
C (W10 umed)	140	22,6 (86,1)	1,46	1,10 ^a	72,6 (66,1)	72 (53,2)
D (W11 umed)	140	23,0 (86,9)	2,00	6,50 ^b (36,5)	93,3 (92,8)	110 (83,3)

F_{rel}: pentru fiecare câine, care a primit, atât formulări de capsule, cât și de tabletă într-un mod încrucișat (AUC_{Formularea B, C, D, E sau F}/AUC_{Formularea A})* 100; ^an = 1; ^bn = 3; N/A: nu se aplică; ND: nedeterminat

Tabel 6: Parametrii PK plasmatici medii (%CV) ai ibrutinibului după administrare în doză unică a două formulări diferite de tablete de ibrutinib în formă uscată la câini Beagle aflați la repaus alimentar (n = 8)

Formulare	Doză (mg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (ore)	T _{1/2} (ore)	AUC (ng*oră/mL)	F _{rel} (%)
A (capsula)	140	29,9 (90,2)	5,81	ND	161 (105)	N / A
E (D1 uscat)	140	10,2 (78,9)	2,72	ND	45,1 (43,7)	42,6 (64,7)
F (D5 uscat)	140	10,1 (49,5)	2,50	ND	59,9 (77,3)	51,6 (66,5)

F_{rel}: pentru fiecare câine, care a primit, atât formulări de capsule, cât și de tabletă într-un mod încrucișat (AUC_{Formularea B, C, D, E sau F}/AUC_{Formularea A})* 100; N/A: nu se aplică; ND: nedeterminat

Tabel 7: Comparație între formularea de capsulă și trei formulări de tabletă (doză de 140 mg) la câini în condiții de repaus alimentar și de hrănire

Formulare		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ^a (ng*h/mL)	F _{rel} ^b tabletă/capsulă (%)		F _{rel} Hrănire/Repaus alimentar (%)	
						C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
A (Capsulă)	Hrănire ^{c,d}	251 (78.6) ^e	3.20	1.74	892 (70.7)	NA	NA	89.7	117
	Repaus alimentar ^{f,g}	419 (57.1)	1.63	2.23	1010 (52.7)	NA	NA		
BK02	Hrănire ^h	352 (54.3)	2.00	1.92	991 (42.2)	236	146	84.1	107
	Repaus alimentar	494 (54.0)	1.19	2.20	1000 (52.9)	150	112		
BK21A	Hrănire	287 (75.5)	2.93	1.63	878 (60.5)	172	119	92.1	99.2
	Repaus alimentar	370 (73.5)	1.47	2.47	1000 (64.6)	111	108		
BK21B	Hrănire	367 (51.1)	1.80	1.73	1014 (37.5)	227	146	104	136
	Repaus alimentar	363 (45.6)	1.44	1.85	840 (36.3)	152	134		

^a: AUC_{ultimă}

^b: pentru fiecare câine, care a primit, atât formulări de capsule, cât și de tabletă într-un mod încrucișat

^c: câinilor hrăniți le-a fost administrată hrană lichidă concentrată cu 15 minute înainte de doză

^d: n = 15

^e: coeficient % de variație (CV), valorile sunt prezentate ca medie (%CV)

^f: câinilor aflați la repaus alimentar le-au fost administrate subcutanat 12 mg/kg de pentagastrină cu 45 de minute înainte de doză

^g: n = 16

^h: n = 14

Exemplul 6: Un studiu încrucișat cu o singură doză, deschis, randomizat, pentru a evalua farmacocinetica formulărilor de tabletă de ibrutinib la subiecți adulți sănătoși, în comparație cu cea a formulării A de capsulă de ibrutinib

Acesta este un studiu într-un singur centru, deschis, randomizat, încrucișat, cu o singură doză, la adulți sănătoși. După furnizarea consimțământului informat scris, subiecții au fost examinați în decurs de 21 de zile (ziua -21 până la -2).

Principalele criterii de includere: Bărbați și femei sănătoase între 18 și 55 de ani, inclusiv; indicele de masă corporală (BMI) între 18 și 30 kg/m², inclusiv, și o

greutate corporală de cel puțin 50 kg. Femeile trebuie să fie în postmenopauză sau sterile prin intervenție chirurgicală.

Subiecții eligibili au primit o singură doză orală de ibrutinib 560 mg (fie în formula de capsulă A care cuprinde 140 mg de ibrutinib în fiecare capsulă, fie într-o formulare de tabletă care cuprinde 560 mg de ibrutinib în fiecare tabletă) cu 240 ml de apă necarbogazoasă în ziua 1 a fiecărei perioade de tratament, după repaus alimentar cu cel puțin 10 ore înainte de fiecare doză. Apa a fost permisă ad libitum începând la 2 ore după fiecare doză, și prânzul a fost furnizat cu începere la 4 ore după fiecare doză.

Au fost recoltate probe de sânge în fiecare perioadă de tratament pentru analiză farmacocinetică (PK) a ibrutinibului înainte de administrare și peste 48 de ore după administrare.

Durata totală a studiului a fost de aproximativ 70 de zile (perioadă de screening de 21 de zile, perioade de tratament de 4 x 3 zile cu eliminări de 7 zile între perioade, și o fază de urmărire de 7 zile).

Au fost calculați parametrii PK, care includ următoarele, și rezultatele sunt în Tabelul 8:

C_{max} : Concentrație maximă observată

T_{max} : Timp până la atingerea concentrației maxime observată

$AUC_{ultimă}$: Aria de sub curba concentrație-timp de la momentul 0 până la ultimul moment de timp

AUC_{∞} : Aria de sub curba concentrație-timp de la momentul 0 până la infinit

$t_{1/2}$: Timp de înjumătățire prin eliminare aparent asociat cu panta finală a curbei semilogarimice concentrație de medicament – timp

Tabel 8: Parametri farmacocinetici și Rezultate

Tratament	N		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{ultimă}$ (ng*h/mL)	AUC_{inf} (ng*h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
Formulare de capsulă de ibrutinib A (4x140 mg/capsulă)	32	Medie	48.6	1.64	379	465 ^a	9.5 ^a
		SD	36.0	1.09	248	248	3.5
		Interval	7.50-184	0.5-4	118-1100	206-1120	5.9-20.0
		%CV	74.1	66.2	62.4	53.4	36.9
Formulare de tabletă de ibrutinib BK21A acoperită cu peliculă cosmetică de acoperire agent- Opadry II alb (560mg/tabletă)	22	Medie	47.7	2.80	413	472 ^b	8.3 ^b
		SD	43.7	4.88	227	246	1.9
		Interval	7.50-181	1-24	135-1040	155-1060	5.9-13.1
		%CV	91.6	174	55.0	52.0	22.8

Tratament	N		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{ultimă}$ (ng*h/mL)	AUC_{inf} (ng*h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
Formulare de tabletă de ibrutinib BK21B acoperită cu peliculă cosmetică de acoperire agent- Opadry II alb (560mg/tabletă)	21	Medie	35.5	1.90	355	411 ^c	7.8 ^c
		SD	21.9	1.28	135	130	2.0
		Interval	7.90-96.0	1-6	74.2-692	182-696	5.3-13.2
		%CV	61.6	67.2	38.1	31.7	26.1

^a: n = 22; ^b: n = 16; n = 13

În unele exemple, formulările de tabletă cu încărcare mare posedă, atât proprietăți acceptabile farmaceutic, cât și proprietăți PK dorite, cum ar fi un C_{max} crescut, similar cu cel al unei formulări de capsule (de ex., BK21A).

Exemplul 7: Studiu de siguranță și tolerabilitate ale compusului 1 în leucemie limfocitară cronică

Scop: Scopul acestui studiu este de a stabili siguranța și doza optimă de tablete cu încărcare mare de compus 1 (420 mg/zi) administrate oral la pacienți cu leucemie

limfocitară cronică cu celule B/limfom limfocitar mic/limfom limfocitar difuz bine diferențiat.

Măsuri de rezultat principal: Siguranța și tolerabilitatea compusului 1 (frecvența, severitatea și relația cu evenimente adverse).

Măsuri de rezultat secundar: Evaluări farmacocinetice/farmacodinamice. Răspuns tumoral – proporția de răspuns total, așa cum este definită de ghidurile recente privind CLL și SLL (limfom cu celule B), și durata răspunsului.

Eligibilitate: 18 ani și peste; ambele sexe sunt eligibile.

Criterii de includere: 1. Numai pentru grupul care nu a avut tratament anterior: bărbați și femei cu vârsta ≥ 65 de ani cu diagnostic confirmat de CLL/SLL, care necesită tratament conform ghidurilor NCI sau ale Grupului de Lucru Internațional 11-14. 2. Numai pentru grupul cu recidivă/refractor: bărbați și femei cu vârsta ≥ 18 ani cu un diagnostic confirmat de CLL/SLL recidivat/refractor care nu răspund la terapie (adică, eșec la ≥ 2 tratamente anterioare pentru CLL/SLL și cel puțin 1 regim trebuie să fi conținut un analog de purină [de ex., fludarabină] pentru subiecții cu CLL). 3. Greutate corporală ≥ 40 kg. 4. Statutul de performanță ECOG ≤ 2 . 5. Acord de utilizare a contracepției în timpul studiului și timp de 30 de zile după ultima doză de medicament de studiu, dacă este activ sexual și poate avea copii. 6. Dorește și este capabil să participe la toate evaluările și procedurile necesare din acest protocol de studiu, incluzând înghițirea tabletelor fără dificultate. 7. Capacitatea de a înțelege scopul și riscurile studiului și de a furniza consimțământul informat semnat și datat, și autorizarea de a utiliza informații protejate despre sănătate (în conformitate cu reglementările naționale și locale privind intimitatea subiectului).

Criterii de excludere: 1. O boală care pune viața în pericol, o afecțiune medicală sau o disfuncție a sistemului de organe care, în opinia investigatorului, ar putea compromite siguranța subiectului, ar putea interfera cu absorbția sau metabolismul Compusului 1 PO, sau ar putea pune rezultatele studiului la un risc nejustificat. 2. Orice imunoterapie, chimioterapie, radioterapie sau terapie experimentală în decurs de 4 săptămâni înainte de prima doză de medicament de studiu (corticosteroizi pentru simptomele asociate bolii sunt permise, dar necesită eliminarea cu 1 săptămână înainte de administrarea medicamentului de studiu). 3. Afectarea de către limfom a sistemului nervos central (CNS). 4. Intervenție chirurgicală majoră în decurs de 4 săptămâni înainte de prima doză de medicament de studiu. 5. Creatinină $> 1,5$ x limita superioară instituțională a normalului (ULN); bilirubină totală $> 1,5$ x ULN (cu excepția

cazului în care este cauzată de boala Gilbert); și aspartat aminotransferază (AST) sau alanin aminotransferaza (ALT) > 2,5 x ULN, cu excepția cazului în care este legată de boală. 6. Utilizarea concomitentă a medicamentelor cunoscute că cauzează prelungirea QT sau torsade de vârfuri. 7. Anomalii semnificative ale electrocardiografei de screening (ECG), incluzând bloc de ramură stângă, bloc AV de gradul II de tip II, bloc de gradul III, bradicardie, și QTc > 470 msec. 8. Alăptează sau este însărcinată.

Exemplul 8: Siguranța și eficacitatea compusului 1 la subiecți cu limfom cu celule de manta (MCL) recidivat/refractor

Obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua eficacitatea compusului 1 la subiecți cu limfom cu celule de manta (MCL) recidivat/refractor. Obiectivul secundar este de a evalua siguranța unui regim fix de administrare zilnică a Compusului 1 (560 mg/zi în formă de tabletă) la această populație.

Măsurile de rezultat principal: pentru a măsura numărul de participanți cu un răspuns la Compusul 1.

Măsurile de rezultat secundar: Pentru a măsura numărul de participanți cu evenimente adverse, ca o măsură de siguranță și tolerabilitate. Pentru a măsura farmacocinetica pentru a ajuta la determinarea modului în care organismul răspunde la medicamentul de studiu. Rezultate raportate de pacient (pentru a măsura numărul de rezultate raportate de participanți pentru determinarea calității vieții legate de sănătate).

Eligibilitate: 18 ani și peste; ambele sexe sunt eligibile.

Criterii de includere: bărbați și femei ≥ 18 ani. Starea de performanță ECOG ≤ 2 . MCL confirmat patologic, cu documentare, fie a supraexprimării ciclului D1, fie a t(11; 14), și a bolii măsurabile prin imagistică în secțiune transversală care are diametrul cel mai lung ≥ 2 cm, și a bolii măsurabile în 2 dimensiuni perpendiculare. Eșec documentat în a obține, după cel mai recent regim de tratament, cel puțin răspuns parțial (PR) sau boală cu progresie a bolii documentată. Cel puțin 1, dar nu mai mult decât 5 regimuri de tratament anterioare pentru MCL (Notă: Subiecții care au primit ≥ 2 cicluri de tratament anterior cu bortezomib, fie ca agent unic, fie ca parte a unui regim de terapie combinată, vor fi considerați a fi expuși la bortezomib). Dorește și este capabil să participe la toate evaluările și procedurile necesare din acest protocol de

studiu, incluzând înghițirea tabletelor fără dificultate. Are capacitatea de a înțelege scopul și riscurile studiului și de a furniza consimțământul informat semnat și datat, și autorizarea de a utiliza informații protejate despre sănătate (în conformitate cu reglementările naționale și locale privind intimitatea subiectului).

Criterii principale de excludere: chimioterapie anterioară în decurs de 3 săptămâni, nitrozouree în decurs de 6 săptămâni, anticorpi terapeutici împotriva cancerului în decurs de 4 săptămâni, radio- sau toxine imunoconjugate în decurs de 10 săptămâni, radioterapie în decurs de 3 săptămâni sau intervenție chirurgicală majoră în decurs de 2 săptămâni de la prima doză de medicament de studiu. Orice boală care pune viața în pericol, afecțiune medicală sau disfuncție a sistemului de organe care, în opinia investigatorului, ar putea compromite siguranța subiectului, ar putea interfera cu absorbția sau metabolismul tabletelor cu încărcare mare de Compus 1, sau ar putea pune rezultatele studiului la un risc nejustificat. Boală cardiovasculară semnificativă clinic, cum ar fi aritmii necontrolate sau simptomatice, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în decurs de 6 luni de la screening, sau orice boală cardiacă de clasa 3 sau 4, așa cum este definit de New York Heart Association Functional Classification. Sindrom de malabsorbție, boală care afectează semnificativ funcția gastro-intestinală sau rezecție a stomacului sau a intestinului subțire sau colită ulcerativă, boală inflamatorie intestinală simptomatică sau obstrucție intestinală parțială sau completă. Oricare dintre următoarele anomalii de laborator: 1. Numărul absolut de neutrofile (ANC) < 750 celule/mm³ ($0,75 \times 10^9/L$), cu excepția cazului în care există o implicare documentată a măduvei osoase. 2. Număr de trombocite < 50000 celule/mm³ ($50 \times 10^9/L$) independent de suportul transfuzional, cu excepția cazului în care există o implicare documentată a măduvei osoase. 3. Aspartat transaminază serică (AST/SGOT) sau alanin transaminază (ALT/SGPT) $\geq 3,0$ x limita superioară a normalului (ULN). 4. Creatinină $> 2,0$ x ULN.

Exemplul 9: Studiu de fază 2 al combinației de compus 1 și rituximab la pacienți cu leucemie limfocitară cronică și cu limfom limfocitar mic cu risc crescut

Scop: Scopul acestui studiu de cercetare clinică este de a afla dacă compusul 1 combinat cu rituximab poate ajuta la controlul leucemiei limfocitare cronice (CLL) și al limfomului limfocitar mic (SLL). Siguranța acestei combinații va fi studiată, de asemenea.

Rituximab (375 mg/m^2) va fi administrat intravenos (IV) în Ziua 1, Ziua 8, Ziua 15 și Ziua 22, apoi se va continua o dată la 4 săptămâni numai în Zilele 1 în timpul ciclurilor 2-6. Compusul 1 va fi inițiat în ziua 2 a ciclului 1 la o doză de 420 mg (o tabletă de 420 mg) pe cale orală zilnic și va fi continuat zilnic.

Măsurile de rezultat principal: Supraviețuire fără progresie (PFS) [Interval de timp: 3 luni] - supraviețuirea fără progresie este definită ca intervalul de timp de la tratament până la progresia bolii sau deces, oricare dintre acestea se întâmplă mai devreme. Pacienții în remisie completă (RC), remisie parțială (PR) sau cu boală stabilă (SD) sunt considerați fără progresie. Supraviețuirea sau timpul până la funcțiile de progresie sunt estimați folosind metoda Kaplan-Meier.

Măsurile de rezultat secundar: Toxicitate [Perioadă de timp: 3 luni] - toxicitate raportată în funcție de tip, frecvență și severitate. Cele mai slabe grade de toxicitate pentru fiecare pacient sunt tabelate pentru anumite evenimente adverse și măsurători de laborator. Toxicitatea (gradul 3 sau 4) este monitorizată pe baza modelului Bayesian (beta-binomial) prin presupunerea a priori a probabilității de toxicitate după $\text{beta}(1,1)$.

Eligibilitate: 18 ani și peste; ambele sexe sunt eligibile.

Criterii de includere: 1. Pacienții trebuie să aibă un diagnostic de CLL/SLL cu risc crescut și să fie tratați anterior cu până la 3 linii de terapie anterioară. CLL cu risc crescut și SLL cu risc crescut sunt definite de prezența unei deleții 17p sau a unei deleții 11q sau a unei mutații TP53. Orice pacient cu CLL și SLL care a avut o durată scurtă de remisie de mai puțin decât 3 ani după chimio-imunoterapie anterioară de primă linie, cum ar fi regim FCR, îndeplinește, de asemenea, criteriile de CLL/SLL cu risc crescut, indiferent de prezența sau absența anomaliilor citogenetice. 2. Pacienților cu CLL și SLL cu deleție 17p sau mutație TP53 nu li se va cere să fi primit vreo terapie anterioară, având în vedere rezultatul nefavorabil la chimio-imunoterapie standard al pacienților cu CLL/SLL, acești pacienți vor fi eligibili dacă sunt netratați sau dacă au primit până la 3 linii de terapie anterioară. 3. Pacienții trebuie să aibă o indicație de tratament conform criteriilor IWCLL 2008. 4. Pacienții au vârsta > 18 ani la momentul semnării consimțământului informat. Înțeleg și semnează voluntar un consimțământ informat. Sunt capabili să se conformeze procedurilor de studiu și examinărilor de urmărire. 5. Statut de performanță ECOG/OMS de 0-1. 6. Pacienții cu potențial fertil trebuie să fie dispuși să practice un control al nașterii extrem de eficient (de ex., prezervative, implanturi, substanțe injectabile, contraceptive orale combinate, unele

dispozitive intrauterine [IUD-uri], abținere sexuală, sau partener sterilizat) în timpul studiului și timp de 30 de zile după ultima doză de medicament de studiu. Femeile cu potențial fertil includ orice femeie care a avut menarhă și care nu a fost supusă unei sterilizări chirurgicale cu succes (histerectomie, ligatură bilaterală a trompelor sau ooforectomie bilaterală), sau care nu este în postmenopauză. Postmenopauza este definită după cum urmează: Amenoree \geq 12 luni consecutive fără altă cauză și un nivel seric documentat al hormonului foliculostimulant (FSH) >35 mUI/mL; un bărbat cu potențial fertil este orice bărbat care nu a fost sterilizat chirurgical. 7. Funcție renală și hepatică adecvate, așa cum este indicat de toate cele ce urmează: Bilirubină totală $\leq 1,5$ x Limita superioară a normalului instituțional (ULN), cu excepția pacienților cu bilirubină crescută din cauza bolii Gilbert, cărora li se va permite să participe; o ALT $\leq 2,5$ x ULN; și o eliminare a creatininei (CrCl) estimată > 30 ml/min, calculat prin ecuația Cockcroft-Gault, cu excepția cazului în care este legată de boală. 8. Fără afecțiuni maligne anterioare timp de 3 ani, cu excepția carcinomului bazocelular, a carcinomului spinocelular al pielii sau a carcinomului in situ de col uterin sau de sân. 9. Pentru femeile cu potențial fertil este necesar un test de sarcină în urină (în termen de 7 zile din ziua 1).

Criterii de excludere: 1 Femei însărcinate sau care alăptează. 2. Tratament care include chimioterapie, chimio-imunoterapie, terapie cu anticorpi monoclonali, radioterapie, terapie cu corticosteroizi în doze mari (mai mult de 60 mg zilnic de prednison sau echivalent) sau imunoterapie în decurs de 21 de zile înainte de înscriere sau concomitent cu acest studiu. 3. Agent de investigație primit cu 30 de zile înainte de prima doză de medicament de studiu sau a luat anterior compus 1. Dacă a primit orice agent de investigație înainte de acest moment, toxicitățile legate de medicament trebuie să fi revenit la gradul 1 sau mai mic înainte de prima doză de medicament de studiu. 4. Infecție sistemică fungică, bacteriană, virală sau de altă natură necontrolată (definită ca prezentând semne/simptome în curs de desfășurare legate de infecție, și fără ameliorare în ciuda antibioticelor adecvate sau a altui tratament). 5. Pacienți cu anemie hemolitică autoimună necontrolată (AIHA) sau cu trombocitopenie autoimună (ITP). 6. Pacienți cu insuficiență hematopoietică severă, așa cum este definită printr-un număr absolut de neutrofile mai mic decât 500/micro-L și/sau printr-un număr de trombocite mai mic decât 30000/micro-L la momentul screening-ului pentru acest protocol. 7. Orice altă boală concomitentă severă sau antecedente de disfuncție de organ gravă sau boală care implică inima, rinichii, ficatul sau alt sistem de organe care

poate expune pacientul la un risc nejustificat la expunerea terapiei cu Compus 1 și rituximab. 8. Boală cardiovasculară semnificativă, cum ar fi aritmii necontrolate sau simptomatice, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în decurs de 6 luni de la screening, sau orice boală cardiacă de clasa 3 sau 4, așa cum este definit de New York Heart Association Functional Classification. 9. Anomalii ECG semnificative de screening, incluzând bloc de ramură stângă, bloc AV de gradul II de tip II, bloc de gradul III, bradicardie și QTc > 470 msec. 10. Orice afecțiune medicală gravă, anomalie de laborator sau boală psihiatrică care expune subiectul la un risc inacceptabil dacă ar participa la studiu. 11. Antecedente de accident vascular cerebral sau hemoragie cerebrală în decurs de 6 luni. 12. Dovezi de diateză hemoragică sau coagulopatie. 13. Procedură de intervenție chirurgicală majoră, biopsie deschisă sau leziune traumatică semnificative în decurs de 28 de zile înainte de Ziua 1, anticiparea necesității unei intervenții chirurgicale majore pe parcursul studiului. 14. Proceduri chirurgicale minore, aspirații cu ac fin sau biopsii de bază în decurs de 7 zile înainte de Ziua 1. Aspirație de măduvă osoasă și/sau biopsie sunt permise. 15. Rană gravă, care nu se vindecă, ulcer sau fractură osoasă. 16. Tratament cu Coumadin. Pacienții care au primit recent Coumadin trebuie să nu aibă Coumadin timp de cel puțin 7 zile înainte de începerea studiului. 17. Orice chimioterapie (de ex., bendamustină, ciclofosamidă, pentostatină sau fludarabină), imunoterapie (de ex., alemtuzumab sau ofatumumab), transplant de măduvă osoasă, terapie experimentală sau radioterapie este interzisă în timpul terapiei din acest studiu. 18. Utilizarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QTc sau care pot fi asociate cu torsade de vârfuri (consultați Anexa F) este interzisă în decurs de 7 zile de la începerea medicamentului de studiu și în timpul tratamentului cu medicament de studiu.