

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033992**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.17

(21) Номер заявки
201792224

(22) Дата подачи заявки
2016.04.06

(51) Int. Cl. *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИБРУТИНИБ

(31) **62/143,659**

(32) **2015.04.06**

(33) **US**

(43) **2018.06.29**

(86) **PCT/US2016/026134**

(87) **WO 2016/164404 2016.10.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Гоул Дилип (US), Гупта Маниш Кумар (IN), Тамбвекар Каустубх (BE), Наир Бинурадх Кришнан (IN), Бернини Маристелла, Ингелбрехт Сабин (BE)

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

(56) WO-A1-2014004707
US-A1-2014303191
WO-A1-2015022942
WO-A1-2015071432
CN-A-104523695

(57) В изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие ибрутиниб, и способы их получения. Эти композиции можно применять при лечении различных состояний, включающих, без ограничений, В-клеточные пролиферативные расстройства, такие как неходжкинская лимфома (диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны или лимфома Беркитта), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому или лейкоз. Эти композиции предназначены для приема внутрь. Композиции содержатся внутри капсулы, такой как стандартная или вскрываемая капсула, или в жидком составе, таком как суспензия. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ибрутиниб, его соль, пролекарство или метаболит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и стеарат магния. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ибрутиниб, его соль, пролекарство или метаболит, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, лимонной кислоты моногидрат, двузамещенный гидрофосфат натрия, сукралозу, метилпарагидроксibenзоат натрия, этилпарагидроксibenзоат натрия, концентрированную соляную кислоту, гидроксид натрия и воду.

B1**033992****033992****B1**

Область техники

Данное изобретение относится к композициям, содержащим ибрутиниб, и способам их применения.

Предпосылки создания изобретения

В таргетную терапию вовлечена идентификация специфических различий между раковыми клетками и нормальными клетками. Эти различия используют для создания таргетного терапевтического средства, атакующего раковые клетки, не повреждая нормальные клетки, что, таким образом, приводит к меньшим побочным эффектам. Между различными типами таргетной терапии существуют различия, но все они блокируют способность раковой клетки к росту, делению, восстановлению и/или взаимодействию с другими клетками.

Ибрутиниб представляет собой противораковое лекарственное средство, нацеленное на В-клеточные злокачественные опухоли. Ибрутиниб блокирует сигналы, стимулирующие неконтролируемый рост и деление злокачественных В-клеток. В ноябре 2013 г. он был утвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны, а в феврале 2014 г. - для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. Он является вводимым перорально, селективным и ковалентным ингибитором ($IC_{50}=0,46$ нМ) фермента тирозинкиназы Брутона (ВТК) посредством его ковалентного связывания с остатком цистеина Cys-481 в активном центре ВТК. ВТК представляет собой сигнальную молекулу биохимических путей антигенраспознающего В-клеточного рецептора (ВCR) и цитокиновых рецепторов. Биохимический путь ВCR вовлечен в несколько В-клеточных злокачественных опухолей, включающих в себя лимфому из клеток мантийной зоны (МСL) и хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз (СLL). Ибрутиниб продается в США в форме капсул для приема внутрь (Imbruvica™).

В данной области требуются альтернативные составы, содержащие ибрутиниб.

Изложение сущности изобретения

В одном аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие ибрутиниб, его соль, пролекарство или метаболит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и стеарат магния. В одном варианте осуществления композиция содержит от около 40 до около 45 мас.% ибрутиниба.

В другом аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) от около 40 до около 45 мас.% ибрутиниба; (ii) от около 44 до около 47 мас.% микрокристаллической целлюлозы; (iii) от около 6 до около 8 мас.% кроскармеллозы натрия; (iv) от около 1 до около 5 мас.% лаурилсульфата натрия и (v) от около 0,2 до около 0,3 мас.% стеарата магния.

В дополнительном аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) около 140 мг ибрутиниба; (ii) около 151 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) около 23 мг кроскармеллозы натрия; (iv) около 14 мг лаурилсульфата натрия и (v) около 1,6 мг стеарата магния.

В еще одном другом аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) около 50 мг ибрутиниба; (ii) около 54 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) около 8 мг кроскармеллозы натрия; (iv) около 5 мг лаурилсульфата натрия и (v) около 0,6 мг стеарата магния.

В еще одном дополнительном аспекте предложены капсулы или пакеты-саше, содержащие по меньшей мере одну из описанных в настоящем документе фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой стандартную или вскрываемую капсулу.

В другом аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие ибрутиниб, его соль, пролекарство или метаболит, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, лимонной кислоты моногидрат, двузамещенный гидрофосфат натрия, сукралозу, метилпарагидроксибензоат натрия, этилпарагидроксибензоат натрия, концентрированную соляную кислоту, гидроксид натрия и воду.

В еще одном дополнительном аспекте предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) около 70 мг/мл ибрутиниба; (ii) около 13 мг/мл комбинации микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы; (iii) около 2,5 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы; (iv) около 1,5 мг/мл лимонной кислоты моногидрата; (v) около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия; (vi) около 1 мг/мл сукралозы; (vii) около 1 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия и (viii) около 0,6 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия.

В других аспектах предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) около 40 мг/мл ибрутиниба; (ii) около 14 мг/мл комбинации микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы; (iii) около 1 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы; (iv) около 1,5 мг/мл лимонной кислоты моногидрата; (v) около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия; (vi) около 0,5 мг/мл сукралозы; (vii) около 1,4 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия и (viii) около 0,6 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия.

В еще одном другом аспекте предложены способы лечения В-клеточного пролиферативного расстройства, включающие в себя стадии введения нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одной описанной в настоящем документе фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное пролиферативное расстройство представляет собой неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточную миелому или хронический лимфоцитарный лейкоз.

В дополнительном аспекте предложены способы лечения лимфомы, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одной описанной в настоящем документе композиции.

В другом аспекте предложены способы лечения лейкоза, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту по меньшей мере одной описанной в настоящем документе композиции.

В еще одном дополнительном аспекте предложены способы лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у субъекта, ранее получившего по меньшей мере один вид терапии для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны, включающие введение субъекту по меньшей мере одной описанной в настоящем документе композиции один раз в день.

В дополнительном аспекте способы лечения, описанные в настоящем документе, включают применение вскрываемой капсулы, вскрытие которой позволяет высыпать содержимое капсулы в пищу или напиток. В одном варианте осуществления напиток является водой. В другом варианте осуществления пища представляет собой мягкую пищу. Содержимое капсулы можно также вводить посредством зонда после суспендирования в приемлемой несущей среде, такой как вода, молоко или другие обычные напитки. Следует отметить, что суспензионный состав можно также вводить посредством зонда.

В еще одном другом аспекте предложены способы получения описанных в настоящем документе композиций, включающие (a) получение смеси микрокристаллической целлюлозы, первой части лаурилсульфата натрия и первой части кроскармеллозы натрия; (b) получение смеси продукта стадии (a) с первой частью ибрутиниба; (c) получение смеси продукта стадии (b) со второй частью ибрутиниба; (d) получение смеси продукта стадии (c) с первой частью стеарата магния; (e) вальцевание продукта стадии (d); (f) помол лент, формируемых на стадии (e); (g) получение смеси гранул, полученных на стадии (e), со второй частью лаурилсульфата натрия и кроскармеллозы натрия; и (h) получение смеси продукта стадии (g) со второй частью стеарата магния. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя (i) добавление продукта стадии (h) в капсулу.

В следующем аспекте предложены способы получения композиций, описанных в настоящем документе, включающие (a) смешивание воды, микрокристаллической целлюлозы кроскармеллозы натрия; (b) смешивание воды с гидроксипропилметилцеллюлозой; (c) смешивание продукта стадии (b) с ибрутинибом; (d) смешивание продуктов стадий (a) и (c); (e) смешивание продукта стадии (d) с сукралозой; (f) смешивание продукта стадии (e) с метилпарагидроксибензоатом натрия и этилпарагидроксибензоатом натрия; (g) смешивание продукта стадии (f) с лимонной кислоты моногидратом и (h) смешивание продукта стадии (g) с безводным двузамещенным гидрофосфатом натрия. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя (i) доведение pH продукта стадии (h) до величины pH около 6. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает в себя добавление воды к продукту стадии (h) или (i). В дополнительном аспекте способы дополнительно включают в себя добавление композиции во флакон.

Другие аспекты и преимущества настоящего изобретения дополнительно описаны в следующем ниже подробном описании его предпочтительных вариантов осуществления.

Краткое описание чертежей

Настоящая заявка будет более понятной при рассмотрении в сочетании с прилагаемыми чертежами. С целью иллюстрации объекта изобретения на чертежах представлены примеры осуществления объекта изобретения; однако раскрытый в настоящем документе объект изобретения не ограничен конкретными раскрытыми композициями, способами, устройствами и системами. Кроме того, чертежи необязательно представлены в масштабе.

На фиг. 1 представлена блок-схема способа получения капсул, содержащих ибрутиниб.

На фиг. 2 представлена блок-схема способа получения жидких составов, содержащих ибрутиниб.

На фиг. 3 представлена блок-схема крупномасштабного получения жидкого состава, содержащего ибрутиниб.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Настоящее изобретение будет более понятно со ссылкой на приведенное ниже описание в сочетании с прилагаемыми фигурами и примерами, все из которых являются частью настоящего описания. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или приведенными в настоящем документе, и что используемая в настоящем документе терминология имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана носить ограничивающий характер в отношении любого заявленного изобретения. Аналогично, если не указано иное, любое описание, относящееся к возможному механизму, или способу действия, или причине улучшения, понимают лишь как иллюстративное, и описанное в настоящем документе изобретение не должно ограничиваться корректностью или некорректностью любого такого предполагаемого механизма, или способа действия, или причины улучшения. Признано, что описания на протяжении всего этого текста относятся как к элементам, так и к способам получения и применения описанных в настоящем документе композиций.

В настоящем описании формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в себя по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Так, например, ссылка на "материал" подра-

зумеает ссылку на один или более таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т.д.

Когда значение указано как приблизительное с использованием описания "около" или "по существу", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Как правило, использование термина "около" или "по существу" указывает на приближенные значения, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые ожидают получить посредством раскрытого объекта изобретения, и их следует интерпретировать в определенном контексте, в котором их используют, на основании их назначения. Специалист в данной области сможет интерпретировать это в обычном порядке. В некоторых случаях одним из способов определения степени значения слова "около" или "по существу", не имеющего ограничительного характера, является число значащих цифр, используемое для конкретного значения. В других случаях для определения целевого диапазона, применимого для термина "около" или "по существу" для каждого значения, могут использовать градации серии значений. Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Это означает, что ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают каждое значение внутри этого диапазона.

В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждую комбинацию из этого списка следует интерпретировать как отдельный вариант осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде "А, В или С", следует интерпретировать как список, включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

Следует понимать, что определенные элементы настоящего изобретения, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте разных примеров осуществления, также могут использоваться в комбинации в одном варианте осуществления. То есть, за исключением очевидно несовместимого или исключенного, каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любым(-и) другим(-и) вариантом(-ами), и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. С другой стороны, различные элементы изобретения, которые для краткости описаны в тексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подкомбинации. Следует дополнительно отметить, что формула изобретения может быть составлена с исключением любого опционного элемента. Таким образом, данное утверждение призвано служить в качестве априорного основания для применения такой исключающей терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения или применения "негативного" ограничения. Наконец, вариант осуществления может быть описан в рамках серии стадий или части более общей структуры, причем каждая указанная стадия также может рассматриваться сама по себе в качестве независимого варианта осуществления.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному, подлежащему лечению от патологического состояния, для чего необходим ибрутиниб. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека. В другом варианте осуществления субъект является взрослым, в том числе совершеннолетним, взрослым зрелого возраста или взрослым старшего возраста, либо ребенком, в том числе подростком.

Используемый в настоящем документе термин "очищенный" предпочтительно относится к ибрутинибу, содержащему менее чем около 1% примесей. В одном варианте осуществления ибрутиниб содержит менее чем около 0,5% примесей. В другом варианте осуществления ибрутиниб содержит менее чем около 0,1% примесей. В дополнительном варианте осуществления ибрутиниб является чистым на около 100%.

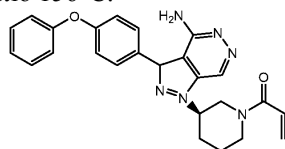
Используемые в настоящем документе термины "внутригранулярный" и "внегранулярный" известны в области приготовления составов. Внутригранулярную форму компонента лекарственной формы добавляют до формирования гранул. Подобным образом, внегранулярную форму компонента состава добавляют к гранулам состава перед прессованием. Проще говоря, внегранулярная часть разделяет композицию на гранулы, а внутригранулярная часть способствует распадению гранул с высвобождением ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита.

Сокращения, используемые в настоящем документе, включают ККН (кроскармеллоза натрия), МКЦ (микрокристаллическая целлюлоза), ЛСН (лаурилсульфат натрия), ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза; гипромеллоза), DSC (дифференциальный сканирующий калориметр), ВНТ (бутилгидрокситолуол), ВНА (бутилгидроксианизол), метилпарагидроксibenзоат натрия, этилнатрий, CLL (хронический лимфоцитарный лейкоз) и SLL (мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома).

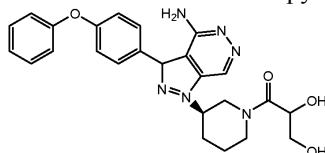
А. Форма ибрутиниба.

Описанные в настоящем документе композиции содержат в качестве активного агента ибрутиниб (Imbruvica). Ибрутиниб описан и может быть получен, как описано в патентах США №№ 7514444; 8003309; 8697711; 8735403; 8957079 и 8754091, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Как известно на данном уровне техники, ибрутиниб представляет собой 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил]-2-пропен-1-он и имеет следующую структуру. Ибрутиниб характеризуется диапазоном температуры плавления от около 149°C до около 158°C, коэффициентом распределения около 4 при pH около 7, константой диссоциации около 3,7 и тем-

пературой начала плавления по DSC около 156°C.



Используемый в настоящем документе ибрутиниб может включать в себя другие формы, в том числе его метаболиты, при условии, что форма ибрутиниба стабильна и нетоксична. Форма ибрутиниба может также обладать некоторой активностью или такой же активностью, как исходная молекула ибрутиниба. В одном варианте осуществления активный метаболит ибрутиниба имеет следующую структуру:



Используемая в настоящем документе форма ибрутиниба может охватывать таутомерные формы ибрутиниба, их пролекарства и соли. В одном варианте осуществления соли ибрутиниба могут быть получены из фармацевтически или физиологически приемлемых кислот, оснований, щелочных металлов и щелочноземельных металлов. Физиологически приемлемые кислоты включают в себя неорганические и органические кислоты. Неорганические кислоты известны в данной области техники и включают в себя, без ограничений, соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, серную, азотную и фосфорную кислоты. Органические кислоты также известны в данной области техники и включают в себя, без ограничений, молочную, муравьиную, уксусную, фумаровую, лимонную, пропионовую, щавелевую, янтарную, гликолевую, глюкуроновую, малеиновую, фуранкарбоновую, глутаминовую, бензойную, антралиловую, салициловую, винную, малоновую, яблочную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую, метансульфоновую, этансульфоновую, пантотеновую, бензолсульфоновую, толуолсульфоновую, стеариновую, сульфаниловую, альгиновую и галактуриновую кислоты. Неорганические основания известны в данной области техники и включают в себя, без ограничений, сульфат или фосфаты алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка. Аналогично органические основания известны в данной области техники и включают в себя, без ограничений, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин и прокаин. Соли щелочных металлов и соли щелочноземельных металлов могут включать в себя, без ограничений, соли натрия, калия, кальция и магния в форме сложных эфиров и карбаматов.

Пролекарства ибрутиниба также рассматриваются и, среди прочего, включают в себя, без ограничений, сложные эфиры, карбаматы, сульфаты, простые эфиры, оксими, карбонаты. Формы пролекарств при введении в такой форме переходят в форму с активной функциональной группой *in vivo* (см. публикацию Testa, Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16 (3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996), которая включена в настоящий документ путем ссылки).

"Метаболит" ибрутиниба также может быть использован, как описано в настоящем документе. Как известно в данной области техники, метаболит представляет собой соединение ибрутиниба, образованное в результате метаболизма соединения, как описано в публикации The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), которая включена в настоящий документ путем ссылки.

В. Твердые составы.

Составы ибрутиниба для введения субъекту можно готовить в виде твердых составов. Твердый состав является, по существу, сухим, т.е. не содержит жидкость. В одном варианте осуществления твердый состав содержит около 90% или более сухого вещества.

В одном варианте осуществления обсуждаемая в настоящем документе фармацевтическая композиция содержит ибрутиниб, его соль, пролекарство или метаболит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и стеарат магния. Как отмечено выше, ибрутиниб, содержащийся в этой композиции, может представлять собой его исходную молекулу, соль, пролекарство или метаболит.

Композиция содержит от около 40 до около 45 мас.% ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В одном варианте осуществления композиция содержит от около 41 до около 44 мас.% ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 42 до около 43 мас.% ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В другом варианте осуществления композиция содержит около 42 или около 43 мас.% ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 50 до около 140 мг ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В еще одном другом варианте осуществления композиция содержит около 50 мг ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита.

В обсуждаемую в настоящем документе жидкую композицию можно включать один или более сус-

пендирующих агентов. В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе композиции также включают микрокристаллическую целлюлозу. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 44 до около 47 мас.% микрокристаллической целлюлозы. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 45 до около 46 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

Композиции могут также содержать кроскармеллозу натрия. Кроскармеллоза натрия может находиться во внутригранулярной или внегранулярной форме. В одном варианте осуществления композиция содержит от около 6 до около 8 мас.% кроскармеллозы натрия. В другом варианте осуществления композиция содержит около 7 мас.% кроскармеллозы натрия. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 3 до около 5 мас.% внутригранулярной кроскармеллозы натрия. В еще одном варианте осуществления композиция содержит около 4 мас.% внутригранулярной кроскармеллозы натрия. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 2 до около 4 мас.% внегранулярной кроскармеллозы натрия. В другом варианте осуществления композиция содержит около 3 мас.% кроскармеллозы натрия. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 13 мг внутригранулярной кроскармеллозы натрия и около 9,9 мг внегранулярной кроскармеллозы натрия. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 4,6 мг внутригранулярной кроскармеллозы натрия и около 3,5 мг внегранулярной кроскармеллозы натрия.

Лаурилсульфат натрия можно также включать в обсуждаемые в настоящем документе композиции. Лаурилсульфат натрия может находиться во внутригранулярной и/или внегранулярной формах. В одном варианте осуществления композиция содержит от около 1 до около 5 мас.% лаурилсульфата натрия. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 2 до около 4,5 мас.% лаурилсульфата натрия. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 3 до около 4 мас.% лаурилсульфата натрия. В еще одном варианте осуществления композиция содержит от около 2,5 до около 3 мас.% внутригранулярного лаурилсульфата натрия. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 3 мас.% внутригранулярного лаурилсульфата натрия. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 1 до около 2 мас.% внегранулярного лаурилсульфата натрия. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 1,4 мас.% внегранулярного лаурилсульфата натрия. В еще одном другом варианте осуществления композиция содержит около 9,4 мг внутригранулярного лаурилсульфата натрия и около 4,6 мг внегранулярного лаурилсульфата натрия. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 3,3 мг внутригранулярного лаурилсульфата натрия и около 1,6 мг внегранулярного лаурилсульфата натрия.

Описанные в настоящем документе композиции могут также содержать стеарат магния. Стеарат магния может находиться во внутригранулярной и/или внегранулярной формах. В одном варианте осуществления композиция содержит от около 0,4 до около 0,6 мас.% стеарата магния. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 0,4 до около 0,5 мас.% стеарата магния. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 0,45 до около 0,5 мас.% стеарата магния. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 0,2 до около 0,3 мас.% внутригранулярного стеарата магния. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 0,2 до около 0,3 мас.% внегранулярного стеарата магния. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 0,8 мг внутригранулярного стеарата магния и около 0,8 мг внегранулярного стеарата магния. В другом варианте осуществления композиция содержит около 0,3 мг внутригранулярного стеарата магния и около 0,3 мг внегранулярного стеарата магния.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция описана в настоящем документе и включает в себя внутригранулярную часть, содержащую ибрутиниб, его соль, пролекарство или метаболит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает в себя внегранулярную часть, содержащую кроскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и стеарат магния.

В дополнительном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, которая содержит (i) от около 40 до около 45 мас.% ибрутиниба; (ii) от около 44 до около 47 мас.% микрокристаллической целлюлозы; (iii) от около 6 до около 8 мас.% кроскармеллозы натрия; (iv) от около 1 до около 5 мас.% лаурилсульфата натрия и (v) от около 0,2 до около 0,3 мас.% стеарата магния.

В еще одном другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая (i) около 140 мг ибрутиниба; (ii) около 151 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) около 23 мг кроскармеллозы натрия; (iv) около 14 мг лаурилсульфата натрия и (v) около 1,6 мг стеарата магния.

Еще в одном дополнительном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая (i) около 50 мг ибрутиниба; (ii) около 54 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) около 8 мг кроскармеллозы натрия; (iv) около 5 мг лаурилсульфата натрия и (v) около 0,6 мг стеарата магния.

В другом варианте осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие компоненты, приведенные в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиент	Количество (мг)	Количество (мг)
	Капсула 140 мг	Капсула 50 мг
Внутригранулярная часть		
Ибрутиниб микронизированный (Lonza, район Наньша)	140,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avice1 PH 101)	151,40	54,07
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	13,10	4,68
Лаурилсульфат натрия (Kolliphor SLS, тонкодисперсный)	9,40	3,36
Стеарат магния (Non-Bovine #5712)	0,80	0,29
Внегранулярная часть		
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-sol)	9,90	3,54
Лаурилсульфат натрия (Kolliphor SLS, тонкодисперсный)	4,60	1,64
Стеарат магния (Non-Bovine #5712)	0,80	0,29
Суммарная заполняемая масса	330,00	117,87
Твердая желатиновая капсула размера 0	1	1

Описанные в настоящем документе твердые композиции содержат частицы оптимального размера, позволяющие растворять эту композицию, например размер частиц меньше или равен около 10 мкм. Размеры частиц композиции можно измерять путем пропускания твердой композиции через сита переменных размеров. Если размер частиц композиции больше оптимального размера и если они еще не заключены в капсулу или не растворены в одном или более эксципиентов, их можно подвергать, среди прочего, дополнительным стадиям помола и просеивания, чтобы уменьшить размер частиц. Ибрутиниб может быть необязательно микронизирован в атмосфере азота с помощью традиционных методик микронизации, например с помощью мельницы от компании Trost или струйной мельницы, применимой для немикронизированного ибрутиниба. Однако описанные в настоящем документе композиции не ограничены способом, которым получают ибрутиниб. Ибрутиниб может иметь медианный размер частиц менее около 10 мкм, менее около 7 мкм или менее около 5 мкм. Конкретно 90% частиц имеют размер, меньший или равный около 10 мкм, и 50% частиц имеют размер, меньший или равный около 10 мкм, определенный способом Malvern, который легко понятен специалисту в данной области.

Для выполнения способов изготовления для получения твердых композиций можно использовать разнообразное оборудование, которое включает в себя мешки малого, среднего и большого размеров, сита переменных размеров и смесители. Способ может также включать в себя смешивание, экструдирование, плавление, прессование и/или помол композиции, обычно с использованием прессов и мельниц, выбранных специалистами в данной области. Стадия помола может быть выполнена на частицах переменных размеров, т.е. крупных частицах, порошках и тонкодисперсных порошках, с получением более однородного размера частиц. Помол может включать в себя одну или более стадий разделения, повторной переработки и просеивания с получением желаемых размеров частиц. В одном варианте осуществления композиции могут быть получены путем сухого смешивания ибрутиниба в расчете на суммарную массу композиции с другими компонентами композиции. В другом варианте осуществления описанные в настоящем документе композиции получают путем мокрого смешивания ибрутиниба в расчете на суммарную массу композиции с другими компонентами композиции. Высушивание можно выполнять с использованием сушильных аппаратов, выбранных специалистами в данной области (см., например, публикацию Lachman, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed. (1986), которая включена в настоящий документ путем ссылки).

В одном варианте осуществления обсуждаемые в настоящем документе твердые композиции получают путем (a) получения смеси микрокристаллической целлюлозы, первой части лаурилсульфата натрия и первой части кроскармеллозы натрия; (b) получения смеси продукта стадии (a) с первой частью ибрутиниба; (c) получения смеси продукта стадии (b) со второй частью ибрутиниба; (d) получения смеси продукта стадии (c) с первой частью стеарата магния; (e) вальцевания продукта стадии (d); (f) помола лент, формируемых на стадии (e); (g) получения смеси гранул, полученных на стадии (f), со второй частью лаурилсульфата натрия и кроскармеллозы натрия; и (h) получения смеси продукта стадии (g) со второй частью стеарата магния. В другом варианте осуществления твердые композиции получают, как описано на фиг. 1.

Из твердых композиций впоследствии может быть образована приемлемая дозированная единица для доставки пациенту, определенная специалистом в данной области. Приемлемые дозированные единицы включают в себя пероральные дозированные единицы. В одном варианте осуществления композицию добавляют в капсулу. В дополнительном варианте осуществления капсула предназначена для введения детям. В еще одном другом варианте осуществления капсула предназначена для введения взрослому,

неспособному к проглатыванию твердой лекарственной формы. В другом варианте осуществления капсула представляет собой капсулу ГПМЦ (гипромеллозы). В еще одном дополнительном варианте осуществления капсула представляет собой желатиновую капсулу. В еще одном другом варианте осуществления капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В еще одном другом варианте осуществления капсула представляет собой стандартную или вскрываемую капсулу. В дополнительном варианте осуществления капсула представляет собой капсулу оранжево-красного цвета (Swedish orange). В другом варианте осуществления капсула представляет собой капсулу размера 0. Еще в одном другом варианте осуществления вскрываемую капсулу можно вскрывать, а ее содержимое добавлять к веществу, такому как пища или напиток, которые могут быть приняты внутрь субъектом. Пища может представлять собой полужидкую или твердую, в том числе мягкую пищу.

В другом варианте осуществления капсулы, содержащие ибрутиниб, покрыты пленочным покрытием. Приемлемые пленочные покрытия известны специалистам в данной области. Например, пленочное покрытие может представлять собой полимер, такой как ГПМЦ, этилцеллюлоза, поливиниловый спирт или их комбинации.

Твердые композиции могут быть также добавлены в пакет-саше. Используемый в настоящем документе термин "пакет-саше" относится к мешочку или контейнеру, выполненному с возможностью вмещать описанную в настоящем документе композицию. Размер пакета-саше зависит от количества добавляемой в него композиции. В одном варианте осуществления пакет-саше представляет собой пакет-саше с однократной дозой. В другом варианте осуществления пакет-саше содержит большое количество описанных в настоящем документе композиций. В последнем случае пациент, врач или лицо, осуществляющее уход, отмеряет соответствующую дозу композиций для введения. В дополнительном варианте осуществления пакет-саше представляет собой слоистый материал из бумаги/алюминия/полиэтилена или слоистый материал из сложного полиэфира/алюминия/полиэтилена, оба из которых могут быть расположены внутри защитного покрытия, такого как, среди прочего, этиленвинилацетат, поливинилацетат, полисилоксан или меламин. В другом варианте осуществления пакет-саше можно вскрывать, а его содержимое добавлять к веществу, такому как пища или напиток, которые могут быть приняты внутрь субъектом. Напиток может включать в себя, без ограничений, воду, молоко или другие обычные напитки.

Жидкий состав твердой композиции (включенной в жидкость) можно вводить субъекту посредством зонда. Зонд может быть временно или постоянно прикреплен к пациенту с использованием навыков в данной области. Пациент может находиться в сознании, в полубессознательном состоянии или спать в зависимости от необходимости, определенной лечащим врачом. В данной области известно несколько типов зондов, и они могут быть выбраны лечащим врачом.

С. Жидкий состав.

Составы ибрутиниба для введения субъекту можно также готовить в виде жидких составов. Жидкости включают в себя, без ограничений, суспензии, сиропы и эликсиры. Эти дозированные единицы легко получают с использованием способов, описанных в настоящем документе и известных специалистам в данной области. При включении в суспензионный состав может происходить осаждение частиц, и, таким образом, требуется ресуспендирование частиц в суспензии с использованием навыков в данной области.

Описанные в настоящем документе жидкие композиции содержат ибрутиниб, его соль, пролекарство или метаболит, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, лимонной кислоты моногидрат, двузамещенный гидрофосфат натрия, сукралозу, метилпарагидроксибензоат натрия, этилпарагидроксибензоат натрия, концентрированную соляную кислоту, гидроксид натрия и воду.

Соответственно жидкая композиция содержит от около 30 до около 80 мг/мл ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 30 до около 50 мг/мл ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит около 40 мг/мл ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В других вариантах осуществления композиция содержит от около 60 до около 80 мг/мл до около 70 мг/мл ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита. В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит около 70 мг/мл ибрутиниба, его соли, пролекарства или метаболита.

В обсуждаемую в настоящем документе жидкую композицию можно включать один или более суспендирующих агентов. В одном варианте осуществления в жидкую композицию можно также включать микрокристаллическую целлюлозу и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 12 до около 15 мг/мл суспендирующего агента. В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит от около 13 до около 15 мг/мл суспендирующего агента. В других вариантах осуществления композиция содержит от около 12 до около 14 мг/мл суспендирующего агента. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 13 мг/мл суспендирующего агента. В другом варианте осуществления композиция содержит около 14 мг/мл суспендирующего агента.

Композиция может содержать один или более смачивающих агентов. В одном варианте осуществления композиция содержит гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления

композиция содержит от около 0,5 до около 3 мг/мл смачивающего агента. В других вариантах осуществления композиция содержит от около 2 до около 3 мг/мл смачивающего агента. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит около 2,5 мг/мл смачивающего агента. В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит от около 0,5 до около 1,5 мг/мл смачивающего агента. В еще других вариантах осуществления композиция содержит около 1 мг/мл смачивающего агента.

В твердую или жидкую композицию можно включать один или более буферных агентов. В одном варианте осуществления буферный агент представляет собой лимонной кислоты моногидрат или двузамещенный гидрофосфат натрия. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 2,5 до около 3,5 мг/мл буферного агента. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 1 до около 1,5 мг/мл первого буферного агента. В других вариантах осуществления композиция содержит от около 0,5 до около 0,7 мг/мл буферного агента. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 1,5 мг/мл первого буферного агента и около 1,5 мг/мл второго буферного агента. В других вариантах осуществления композиция содержит около 1,6 мг/мл первого буферного агента и около 1,4 мг/мл второго буферного агента. В еще одном другом варианте осуществления композиция содержит около 1,5 мг/мл или 1,6 мг/мл лимонной кислоты моногидрата. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия.

В описанные в настоящем документе твердые или жидкие композиции можно также включать подсластители. В одном варианте осуществления подсластитель представляет собой сукралозу. В другом варианте осуществления композиция содержит от около 0,1 до около 1,5 мг/мл подсластителя. В других вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до около 1,5 мг/мл подсластителя. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 1 мг/мл подсластителя. В другом варианте осуществления композиция содержит около 0,5 мг/мл подсластителя.

В твердые или жидкие композиции можно дополнительно включать один или более консервантов. Консервант желательно обеспечивает оптимальную микробиологическую активность в жидком составе. В одном варианте осуществления композиция сохраняет оптимальную активность метил/этилпарабенов. В одном варианте осуществления консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат натрия. В другом варианте осуществления консервант представляет собой этилпарагидроксибензоат натрия. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 1,5 до около 2,5 мг/мл консерванта. В других вариантах осуществления композиция содержит от около 1,5 до около 2 мг/мл консерванта. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 0,5 до около 1,8 мг/мл первого консерванта. В еще одном варианте осуществления композиция содержит от около 1,0 до около 1,8 мг/мл первого консерванта. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит от около 1,25 до около 1,5 мг/мл второго консерванта. В другом варианте осуществления композиция содержит около 1,1 мг/мл первого консерванта и около 0,6 мг/мл второго консерванта. В других вариантах осуществления композиция содержит около 1,4 мг/мл первого консерванта и около 0,7 мг/мл второго консерванта. В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 1 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия. В еще одном другом варианте осуществления композиция содержит около 0,6 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия. В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит около 1,4 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия. В еще одном другом варианте осуществления композиция содержит около 0,7 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия.

При необходимости регулирования pH раствора в композицию можно включать регулятор pH. Специалист в данной области сможет выбрать приемлемый регулятор pH, чтобы обеспечить безопасную, стабильную и совместимую с организмом субъекта композицию. В одном варианте осуществления pH композиции доводят по меньшей мере до 6. В другом варианте осуществления регулятор pH представляет собой кислоту или основание. В дополнительном варианте осуществления регулятор pH представляет собой соляную кислоту. В дополнительном варианте осуществления регулятор pH представляет собой концентрированную соляную кислоту. В еще одном дополнительном варианте осуществления регулятор pH представляет собой гидроксид натрия.

Наконец, в композицию можно включать достаточное количество разбавителя, такого как вода, для обеспечения объема около 1 мл. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой очищенную воду. Композиции, содержащие меньшие количества ибрутиниба, могут быть получены, как описано в настоящем документе, путем разведения композиций, содержащих более значительные количества ибрутиниба, с использованием разбавителя.

В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая (i) около 70 мг/мл ибрутиниба; (ii) около 13 мг/мл микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы; (iii) около 2,5 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы; (iv) около 1,5 мг/мл лимонной кислоты моногидрата; (v) около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия; (vi) около 1 мг/мл сукралозы; (vii) около 1 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия и (viii) около 0,6 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия.

В другом варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая компоненты, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Компонент	Концентрация (мг/мл)
Ибрутиниб микронизированный	70
МКЦ и КМЦ	13
ГПМЦ	2,5
Лимонной кислоты моногидрат	1,513
Двузамещенный гидрофосфат натрия	1,38
Сукралоза	1
Метил-пара-гидроксibenзоат натрия	1,145
Этил-пара-гидроксibenзоат натрия	0,575

В других вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая (i) около 40 мг/мл ибрутиниба; (ii) около 14 мг/мл микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы; (iii) около 1 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы; (iv) около 1,6 мг/мл лимонной кислоты моногидрата; (v) около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия; (vi) около 0,5 мг/мл сукралозы; (vii) около 1,4 мг/мл метилпарагидроксibenзоата натрия и (viii) около 0,7 мг/мл этилпарагидроксibenзоата натрия.

В дополнительных вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая компоненты, представленные в табл. 3.

Таблица 3

Компонент	Концентрация (мг/мл)
Ибрутиниб микронизированный	40
МКЦ и КМЦ	14
ГПМЦ	1
Лимонной кислоты моногидрат	1,602
Двузамещенный гидрофосфат натрия	1,38
Сукралоза	0,5
Метил-пара-гидроксibenзоат натрия	1,3582
Этил-пара-гидроксibenзоат натрия	0,6773

Жидкие композиции могут быть получены путем (а) смешивания воды, микрокристаллической целлюлозы кроскармеллозы натрия; (b) смешивания воды с гидроксипропилметилцеллюлозой; (c) смешивания продукта стадии (b) с ибрутинибом; (d) смешивания продуктов стадий (a) и (c); (e) смешивания продукта стадии (d) с сукралозой; (f) смешивания продукта стадии (e) с метилпарагидроксibenзоатом натрия и этилпарагидроксibenзоатом натрия; (g) смешивания продукта стадии (f) с лимонной кислоты моногидратом и (h) смешивания продукта стадии (g) с безводным двузамещенным гидрофосфатом натрия. Способ может дополнительно включать в себя (i) доведение pH продукта стадии (h) до величины pH около 6. В одном варианте осуществления стадию (i) выполняют с использованием соляной кислоты или гидроксида натрия. Способ может также включать в себя добавление воды к продукту стадии (h) или (i). Также рассматривается, что продукт стадии (a) может быть гомогенизирован с использованием навывков, известных в данной области.

Впоследствии жидкие составы могут храниться в виде единицы нерасфасованного лекарственного средства или могут быть распределены в отдельные флаконы меньшей емкости для хранения или приобретения покупателем. Специалист в данной области сможет легко выбрать приемлемые флаконы для применения, описанного в настоящем документе. В одном варианте осуществления жидкую композицию добавляют во флакон. В дополнительном варианте осуществления флакон стеклянный. В другом варианте осуществления флакон прозрачный или амбрового цвета. В дополнительном варианте осуществления флакон может быть герметично закрыт. В еще одном варианте осуществления флакон герметично закрыт резиновой пробкой. В дополнительном варианте осуществления флакон герметично закрыт резиновой пробкой с тефлоновым покрытием. Пробка необязательно содержит съемный, т.е. отрываемый алюминиевый колпачок. В еще одном другом варианте осуществления флакон представляет собой флакон 10 мл/20 мм. В дополнительном варианте осуществления флакон представляет собой флакон для питья.

Дополнительно лекарственный препарат будут вводить каждому субъекту в виде монодозы после встряхивания приемлемой пробы для ресуспендирования частиц перед введением. Кроме того, после введения лекарственного препарата флакон будут ополаскивать соответствующим количеством воды и вводить субъекту все содержимое флакона. По упомянутым выше причинам даже в случае осаждения не ожидают, что это повлияет на доставляемую дозу.

D. Дополнительные компоненты.

В описанные в настоящем документе композиции могут быть добавлены другие компоненты, определяемые специалистами в данной области. Дополнительные компоненты могут быть инертными и не блокировать функцию необходимых компонентов композиций. Таким образом, композиции могут включать в себя другие вспомогательные средства, сиропы, эликсиры, разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, гранулирующие агенты, способствующие распа-

дению средства, умягчители, хелаторы ионов металлов, регуляторы pH, красители консерванты, антиоксиданты, агенты, поверхностно-активные вещества, наполнители, разрыхлители или их комбинации.

Консерванты могут включать в себя аскорбиновую кислоту, ВНТ и ВНА, метилпарагидроксibenзоат натрия, этилпарагидроксibenзоат натрия или их комбинации.

В описанные в настоящем документе композиции можно включать подсластители, такие как натуральные или искусственные подсластители, либо их комбинацию. В одном варианте осуществления натуральный подсластитель представляет собой сахарозу, включая нерафинированный сахар, гранулированный сахар, коричневый сахар, кондитерский сахар и сахар турбинадо, фруктозу, мед, фруктовый сахар, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, кукурузный сироп, сахарные спирты, такие как маннит, сорбит, ксилит, эритрит, гидрогенизированный гидролизат крахмала, лактит или мальтит, Osmalt, декстрозу, инвертный сахар, нектар агавы, глюкозу, лактозу, мальтозу, кленовый сахар, финиковый сахар, мелассы, экстракт стевии, тагатозу, трегалозу или любые их комбинации. В другом варианте осуществления искусственный подсластитель представляет собой сукралозу, аспартам, сахарин, неотам, адвантам или ацесульфам калия. В еще одном дополнительном варианте осуществления в композиции можно включать сахар.

Связывающие вещества могут, среди прочего, включать в себя, без ограничений, целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон (повидон, ПВП), желатин, гуммиарабик и аравийскую камедь, полиэтиленгликоли, крахмал, сахара, такие как сахароза, каолин, декстрозу и лактозу, холестерин, трагакант, стеариновую кислоту, желатин, казеин, лецитин (фосфатиды), цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, воск цетиловых сложных эфиров, декстраты, декстрины, глицерилмоноолеат, глицерилпальмитостеарат, полиоксиэтиленалкиловые простые эфиры, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полиоксиэтиленстеараты, поливиниловый спирт и желатин.

Смазывающие вещества могут включать в себя, среди прочего, безводную кремниевую кислоту, тальк, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

Гранулирующие агенты могут включать в себя, без ограничений, диоксид кремния, крахмал, карбонат кальция, пектин, кросповидон и полипласдон.

Агенты, способствующие распадению, или разрыхлители могут включать в себя, без ограничений, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, замещенную гидроксипропилцеллюлозу, бикарбонат натрия, фосфат кальция, цитрат кальция, натрия крахмала гликолят, прежелатинизированный крахмал или кросповидон.

Умягчители могут включать в себя, без ограничений, стеариловый спирт, норковый жир, цетиловый спирт, олеиловый спирт, изопропиллаурат, полиэтиленгликоль, оливковое масло, вазелин, пальмитиновую кислоту, олеиновую кислоту и миристилмиристит.

Поверхностно-активные вещества могут включать в себя, без ограничений, полисорбаты, сложные эфиры сорбитана, полосамер или лаурилсульфат натрия.

Хелаторы металлов могут включать в себя, без ограничений, физиологически приемлемые хелатирующие агенты, в том числе эдетовую кислоту, яблочную кислоту или фумаровую кислоту.

Описанные в настоящем документе композиции в сухой или жидкой форме имеют величину pH от около 5,5 до около 6,5. Для доведения pH раствора, содержащего ибрутиниб, до около 6 можно использовать регуляторы pH. Регуляторы pH могут включать в себя, без ограничений, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, соляную кислоту, гидроксид натрия, их соли или их комбинации.

Е. Стабильность композиций.

Описанные в настоящем документе композиции ибрутиниба, как в твердой, так и в жидкой форме, стабильны в нейтральных условиях, т.е. при pH от около 6 до около 8. Композиции также стабильны в условиях освещения. В одном варианте осуществления композиции стабильны в течение периода около 1 месяца в случае хранения образцов при изменяющихся значениях температуры и влажности. Используемый в настоящем документе термин стабильный относится к описанным в настоящем документе композициям, разлагающимся менее чем на около 3%. В одном варианте осуществления композиции стабильны при значениях от около 20°C/относительная влажность 50% до около 45°C/относительная влажность 75%. В другом варианте осуществления описанные в настоящем документе композиции разлагаются менее чем на около 3% в течение периода более 1 месяца при значениях температуры, равных или превышающих около 25°C, и значениях относительной влажности, равных или превышающих около 60%.

Твердые композиции также стабильны в течение около 6 ч при объединении с агентом, являющимся полужидким или жидким. В одном варианте осуществления твердые композиции можно суспендировать в жидком или полужидком агенте и повторно диспергировать через 6 ч. В другом варианте осуществления твердые композиции, суспендированные в жидком или полужидком агенте, стабильны в течение вплоть до около 6 ч.

Стабильность можно отслеживать при помощи ряда способов, известных в данной области. В одном варианте осуществления можно наблюдать за капсулами и жидкостями, чтобы обнаружить какой-

либо физический дефект или изменение цвета. В одном варианте осуществления изменение цвета капсулы или деформация капсулы может указывать на разложение или ухудшение качества капсулы и, следовательно, влиять на безопасность или эффективность.

Описанные в настоящем документе композиции можно хранить при пониженной, комнатной или повышенной температуре. В одном варианте осуществления композиции хранят при температуре от около 0 до около 10°C. В другом варианте осуществления композиции хранят при температуре от около 2 до около 8°C. Композиции можно хранить в отсутствие воды, воздуха и влаги. Тем не менее хранение при комнатной температуре, среди прочих атмосферных условий, не влияет на общую стабильность композиций.

F. Способы применения композиций.

Также предложен способ доставки ибрутиниба пациенту, причем способ включает в себя введение пациенту описанной в настоящем документе композиции. Таким образом, композиции полезны при лечении или предотвращении патологических состояний. В некоторых вариантах осуществления композиции являются такими, как приведено в патентах США №№ 8497277; 8476284; 8703780 и 8754090, которые включены в настоящий документ путем ссылки.

Композиции полезны при терапевтическом лечении субъекта, имеющего одно или более из любых отмеченных в настоящем документе состояний. Композиции могут быть также полезны при профилактическом лечении, т.е. композиции можно вводить пациенту, склонному или, иными словами, подверженному риску развития злокачественной опухоли. Композиции можно дополнительно применять в поддерживающей терапии, т.е. вводить пациенту, находящемуся в состоянии ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя лечение одного или более аутоиммунных заболеваний. В одном варианте осуществления аутоиммунное расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника, артрит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, сахарный диабет, тяжелую миастению, тиреоидит Хасимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, опсомиоклональный синдром, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, целиакию, синдром Гудпасчера, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, неврит глазного нерва, склеродерму, первичный билиарный цирроз печени, синдром Рейтера, артериит Такаясу, височный артериит, аутоиммунную гемолитическую анемию с синдромом тепловых агглютининов, гранулематоз Вегенера, псориаз, универсальную алопецию, болезнь Бехчета, хроническую усталость, вегетативную дистонию, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотонию, склеродерму или вульводинию.

В другом варианте осуществления способы включают в себя лечение одного или более гетероиммунных расстройств. В одном варианте осуществления гетероиммунное расстройство представляет собой болезнь трансплантат против хозяина, трансплантацию, переливание крови, анафилаксию, аллергию, реакцию гиперчувствительности I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит или атопический дерматит.

В некоторых вариантах осуществления способы включают в себя лечение одного или более воспалительных заболеваний. В одном варианте осуществления воспалительное заболевание представляет собой артрит, бронхиальную астму, аппендицит, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасцит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миоцит, нефрит, оофорит, орхит, остеоит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендонит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит.

В других вариантах осуществления способы включают в себя лечение одного или более видов рака. В одном варианте осуществления рак представляет собой В-клеточное пролиферативное расстройство. В еще одном другом варианте осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В дополнительном варианте осуществления рак представляет собой В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лейкоз, лимфому, лимфопролиферативное расстройство, лимфоплазматическую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, миелоидное расстройство, плазмноклеточную миелому, плазматому, медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, интраваскулярную В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфоматоидный гранулематоз, неходжкинский хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL высокого риска, лимфому, отличающуюся от CLL/SLL, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, множественную миелому, лимфому из клеток маргинальной зоны, В-клеточную лимфому не Беркитта поздней стадии, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, острый или хронический миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром, лимфобластный лейкоз, рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому, рецидивирующую или рефрактерную лимфому из клеток мантийной зоны, рецидивирующую

или рефрактерную фолликулярную лимфому, рецидивирующий или рефрактерный CLL, рецидивирующую или рефрактерную SLL, рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому, лимфому Беркитта, кожную В-клеточную лимфому, кожную лимфому из клеток маргинальной зоны, диффузную смешанную мелко- и крупноклеточную лимфому, диффузные мелкие клетки с расщепленным ядром, экстранодальные фолликулярные мелкие клетки с расщепленным ядром, фолликулярные смешанные мелкие клетки с расщепленным ядром и крупные клетки, фолликулярные крупные клетки, интраваскулярный лимфоматоз, крупноклеточную иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому, лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, волосатоклеточный лейкоз и первичную лимфому центральной нервной системы. В другом варианте осуществления В-клеточное пролиферативное расстройство представляет собой неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, плазмноклеточную миелому или хронический лимфоцитарный лейкоз. В дополнительном варианте осуществления В-клеточное пролиферативное расстройство представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны и лимфому Беркитта. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой лейкоз. В еще одном другом варианте осуществления рак представляет собой лимфому.

В других вариантах осуществления способы включают в себя лечение тромбоземболического расстройства. В одном варианте осуществления тромбоземболическое расстройство представляет собой инфаркт миокарда, стенокардию, реокклюзию после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзию после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, инсульт, транзиторную ишемию, окклюзионное расстройство периферических артерий, тромбоземболию легочной артерии или тромбоз глубоких вен.

Требования к дозировке ибрутиниба могут изменяться в зависимости от тяжести представленных симптомов и от конкретного субъекта, подлежащего лечению. Лечение может быть начато с малых доз, менее оптимальной дозы ибрутиниба. Затем дозировку можно увеличивать до достижения оптимального эффекта в данных обстоятельствах. Точные дозировки будут определены лечащим врачом на основании опыта лечения конкретного субъекта. В одном варианте осуществления композицию вводят в концентрации, которая обеспечит эффективные результаты, не вызывая каких-либо неприемлемых опасных или вредных побочных эффектов.

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к достаточно-му количеству вводимого агента или соединения, которое приведет к облегчению одного или более симптомов В-клеточного пролиферативного расстройства. Результатом может быть уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин расстройства. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество достигает желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения в отсутствие непредусмотренных нежелательных побочных эффектов.

Эффективное количество ибрутиниба может изменяться в зависимости от компонентов композиции, способа доставки, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста и массы тела пациента и других применяемых в композиции активных ингредиентов. Чтобы обеспечить оптимальный терапевтический ответ, может быть также отрегулирован режим дозирования. Ежедневно можно доставлять несколько разделенных доз, например в виде разделенных доз от 2 до 4 раз в сутки, или можно доставлять однократную дозу. Доза может быть, однако, пропорционально уменьшена или увеличена, на что указывают потребности терапевтической ситуации. В одном варианте осуществления доставку осуществляют раз в сутки, раз в неделю или раз в месяц. В другом варианте осуществления доставка представляет собой ежедневную доставку. Композицию можно вводить ежедневно. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить через день. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить один или более раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить два или более раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить три или более раз в сутки.

Дозировки можно также снижать или повышать на основании периодической доставки. Лечащий врач также имеет гибкие возможности продолжать одинаковое введение в течение некоторого периода времени либо может принять решение об изменении схемы введения. Это может быть результатом улучшения состояния, нежелательных, но не летальных, реакций на композицию и т.п. В случае прекращения введения можно возобновлять и продолжать введение, если состояние пациента стабилизируется, либо определено улучшение состояния. Соответственно дозировку, частоту введения или их комбинацию можно уменьшать или увеличивать по мере необходимости.

Вводимое количество ибрутиниба может изменяться в зависимости, среди прочего, от тяжести заболевания, массы тела субъекта, возраста субъекта. В одном варианте осуществления эффективное количество составляет от около 0,1 до около 5000 мг/сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество ибрутиниба составляет от около 1 до около 1500 мг/сутки. В другом варианте осуществления

эффективное количество ибрутиниба составляет от около 20 до около 450 мг/сутки. В дополнительном варианте осуществления эффективное количество ибрутиниба составляет от около 20 до около 420 мг/сутки. В еще одном другом варианте осуществления эффективное количество ибрутиниба составляет от около 30 до около 300 мг/сутки. В еще одном дополнительном варианте осуществления эффективное количество ибрутиниба составляет от около 50 до около 200 мг/сутки. В другом варианте осуществления эффективное количество ибрутиниба составляет от около 70 до около 140 мг/сутки.

Желательную дозу можно удобно представлять в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки.

Композиции можно доставлять субъекту любым приемлемым путем в соответствии с указанием лечащего врача. В одном варианте осуществления композиции вводят перорально.

Композиции можно вводить совместно с одним или более вторых агентов. Второй агент можно вводить до, одновременно или после обсуждаемых в настоящем документе композиций. В некоторых вариантах осуществления второй агент включает в себя, среди прочего, химиотерапевтический препарат, стероид, иммунотерапевтический препарат. В другом варианте осуществления второй агент представляет собой одно или более из актиномицинов, алкилирующих агентов, алитретиноина, алтретамина, амсакрина, анагрелида, ингибиторов ангиогенеза, антитела, антиандрогенов, антиэстрогенов, антиметаболитов, антрациклинов, триоксида мышьяка, аспарагиназы, ингибитора пути В-клеточного рецептора (ингибитора CD79A, ингибитора CD79B, ингибитора CD19, ингибитора Lyn, ингибитора Syk, ингибитора PI3K, ингибитора Blnk, ингибитора PLC γ , ингибитора PKC θ), базиликсимаба, бексаротена, бортезомиба, ингибиторов кальциневрина, канакинумаба, целекоксиба, цераденовека, производных колхицина, цитотоксических антибиотиков, даклизумаба, денилейкина дифтитокса, повреждающего ДНК агента, эпоксидов, эстрамустина, эстрогенов, этилениминов, аналогов фолиевой кислоты, гонадотропинвысвобождающих интерферонов, факторов роста, ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC), ингибитора сигнального пути Hedgehog, ингибитора Hsp90, ингибитора гистондеацетилазы, гормонов, аналогов гормонов, антагонистов гормонов, гидроксикарбамида, ингибитора IAP, ибритумомаба, иммуностимуляторов, иммунодепрессантов, ингибиторов интерлейкина, интерлейкинов, иринотекана, ингибитора Jak1/2, лонидамина, масопрокола, меполизумаба, милтефофина, митогуазона, митотана, моноклональных антител, ингибитора mTOR, метилгидразинов, азотистых ипритов, нитрозомочевин, ингибитора PI3K, облимесена, ингибитора PARP, пэгаспаргазы, пентостатина, ингибитора PKC, растительных алкалоидов, соединений платины (карбоплатины, цисплатины, оксалиплатины или сатраплатины), производных подофиллотоксина, прогестеронов, ингибитора протеасомы, ингибитора протеинкиназы, ингибитора протеазы, пуриновых аналогов, пиримидиновых аналогов, радиоиммунотерапевтических средств, сенсibilizаторов, ромидеписина, ситимагена тиазофурина, топотекана, третиноина, факторов некроза опухоли (TNF), ингибиторов TNF- α , тоцилизумаба, ингибитора теломеразы, тиуксетана, тозитумомабатриазенов, устекинумаба, алкалоидов барвинка или вориностата. В дополнительном варианте осуществления второй агент включает в себя адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин, акларубицин, акодазола гидрохлорид, акронин, адозелезин, альдеслейкин, алеmtузумаб, алтретамин, амбомицин, аметантрона ацетат; аминоглутетимид, амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азациитидин; азетепу; азотомидин; батимастат; бендамустин, бевацизумаб; бензодепу; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; цетуксимаб; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатола мезилат; кризотиниб; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромаг; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретирид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; 5-фторурацил; фосквидон; фостриecin натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гемтузамаб; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; имофозин; интерлейкин II, интерферон α -2a; интерферон α -2b; интерферон α -n1; интерферон α -n3; интерферон β -1a; интерферон γ -1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; меклоретамин гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митохромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; Nexavar®; нокодазол; ногаламицин; офатумумаб; ормаплатин; оксизуран; паклитаксел; пэгаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромицин; пуромицина гидрохлорид; пиразофурин; рибо-

прим; ритуксимаб; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфозат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спиролатин; Sprycel®; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; Sutent®; тализомицин; Tarceva®; текогалан натрия; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; Tykerb®; урамустин; уредепу; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; вортманнин; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид.

Г. Наборы, содержащие композиции.

Предложены также наборы или комплекты, содержащие ибрутиниб и опционный носитель, приемлемый для введения субъекту млекопитающего, как обсуждалось выше. В одном варианте осуществления капсулы могут быть упакованы в бутылки, контурные ячейковые упаковки, мини-контейнеры для капсул и т.п. В другом варианте осуществления жидкий состав может быть упакован в бутылку, необязательно закрытую пробиваемым колпачком, ампулу, капельницу или пакет для физраствора.

Наборы или комплекты, содержащие описанные в настоящем документе композиции, предназначены для применения в описанных в настоящем документе способах. Набор может необязательно содержать инструкции по применению композиции, приемлемый носитель для введения композиции, один или более инструментов, включающих в себя, без ограничений, шприц, пипетку, пинцет, мерную ложку и т.п. Другие компоненты для включения в наборы будут понятны специалистам в данной области с учетом желаемого показания и способа доставки.

Следующие примеры приведены для иллюстрации некоторых концепций, описанных в пределах данного описания. Хотя каждый пример считается представляющим конкретные отдельные варианты осуществления композиции, способов получения и применения, ни один из примеров не следует рассматривать как ограничивающий более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

Как показано в представленных ниже примерах, были приложены усилия для обеспечения точности использованных числовых значений (например, количеств, температуры и т.п.), но следует учитывать некоторую погрешность и отклонение в экспериментах. При отсутствии иных указаний температура приведена в градусах по Цельсию, давление равно или приблизительно равно атмосферному.

Примеры

Пример 1. Твердые композиции, содержащие ибрутиниб.

Получали твердые композиции, содержащие ибрутиниб, для включения в капсулу, как описано ниже.

А. Капсула 140 мг.

В данном способе получали внутригранулярную смесь путем смешивания в сосуде МКЦ (151,49 мг; Avicel PH 101), ЛСН (9,40 мг; Kolliphor; тонкодисперсный) и ККН (13,10 мг; Ac-di-sol). Впоследствии эту смесь смешивали с ибрутинибом (70 мг; микронизированный, Lonza, район Наньша). Впоследствии добавляли остальную часть ибрутиниба (70 мг), и смешивали композицию. Впоследствии к этой смеси добавляли стеарат магния (0,8 мг; Non-Bovine #5712) и смешивали ее с получением смеси для вальцевания. Впоследствии эту смесь для вальцевания вальцевали с образованием лент. Впоследствии эти ленты перемалывали с получением гранул, содержащих композицию.

Впоследствии эти гранулы смешивали со второй частью ЛСН (4,6 мг; Kolliphor; тонкодисперсный) и ККН (9,9 мг; Ac-di-sol). Впоследствии к этой смеси добавляли вторую часть стеарата магния (0,8 мг; Non-Bovine #5712) с получением пластифицированной смеси. Впоследствии эту пластифицированную смесь добавляли в твердые желатиновые капсулы оранжево-красного цвета (Swedish orange) размера 0.

В. Капсула ибрутиниба 50 мг.

В данном способе получали внутригранулярную смесь путем смешивания МКЦ (54,07 мг; Avicel PH 101), ЛСН (3,36 мг; Kolliphor; тонкодисперсный) и ККН (4,68 мг; Ac-di-sol). Впоследствии эту смесь смешивали с ибрутинибом (25 мг; микронизированный, Lonza, район Наньша). Впоследствии добавляли остальную часть ибрутиниба (25 мг), и смешивали композицию. Впоследствии к этой смеси добавляли стеарат магния (0,29 мг; Non-Bovine #5712) и смешивали ее с получением смеси для вальцевания. Впоследствии эту смесь для вальцевания вальцевали с образованием лент. Впоследствии эти ленты перемалывали с получением гранул, содержащих композицию.

Впоследствии эти гранулы смешивали со второй частью ЛСН (1,64 мг; Kolliphor; тонкодисперсный) и ККН (3,54 мг; Ac-di-sol). Впоследствии к этой смеси добавляли стеарат магния (0,29 мг; Non-Bovine #5712) с получением пластифицированной смеси. Впоследствии эту пластифицированную смесь (117,87 мг) независимо добавляли в твердые желатиновые капсулы оранжево-красного цвета (Swedish orange) размера 0 и во вскрываемые капсулы оранжево-красного цвета (Swedish orange).

Пример 2. Жидкая суспензионная композиция, содержащая ибрутиниб.

(i) Жидкая суспензия ибрутиниба 70 мг/мл.

Получали жидкую композицию, содержащую 70 мг/мл ибрутиниба. Конкретно воду (300 мл) смешивали с композицией МКЦ ККН (Avicel RC591; 6,5 г) в течение 30 мин. Впоследствии эту дисперсию гомогенизировали в течение 30 с с помощью гомогенизатора SILVERSON® L2R при максимальной скорости (7500 об/мин). ГПМЦ (2910 5 мПа·с; 1,25 г) смешивали с водой (120 мл) до однородного состояния с помощью магнитной мешалки. Впоследствии к раствору ГПМЦ добавляли ибрутиниб (35 г, Lonza Clinical) и смешивали в течение 120 мин. Впоследствии смешивали дисперсию МКЦ/ККН со смесью, содержащей ибрутиниб. К этой смеси добавляли сукралозу (0,5 г), метилпарагидроксибензоат натрия (0,5725 г) и этилпарагидроксибензоат натрия (0,2875 г). Впоследствии после перемешивания в течение около 10 мин к этой смеси добавляли лимонной кислоты моногидрат (0,7565 г) и безводный двузамещенный гидрофосфат натрия для парентерального применения (0,69 г). Смесью перемешивали в течение около 10 мин до солюбилизации содержимого. Измеряли величину pH смеси и обнаружили, что она составляет 5,99, таким образом, в регулировании pH не было необходимости. Впоследствии смесь разводили очищенной водой до конечной массы 510,5 г. Снова измеряли величину pH смеси и обнаружили, что она составляет около 6.

Концентрация каждого компонента в конечной жидкой композиции представлена в табл. 2.

(ii) Жидкая суспензия ибрутиниба 40 мг/мл.

Получали жидкую композицию, содержащую 40 мг/мл ибрутиниба. Конкретно воду (300 мл) смешивали с композицией МКЦ ККН (Avicel RC591; 7 г) в течение 30 мин. Впоследствии эту дисперсию гомогенизировали в течение 30 с с помощью гомогенизатора SILVERSON® L2R при максимальной скорости (7500 об/мин). ГПМЦ (2910 5 мПа·с; 0,5 г) смешивали с водой (120 мл) до однородного состояния с помощью магнитной мешалки. Впоследствии к раствору ГПМЦ добавляли ибрутиниб (20 г, Lonza Clinical) и смешивали в течение 120 мин. Впоследствии смешивали дисперсию МКЦ/ККН со смесью, содержащей ибрутиниб. К этой смеси добавляли сукралозу (0,25 г), метилпарагидроксибензоат натрия (0,6791 г) и этилпарагидроксибензоат натрия (0,3387 г). Впоследствии после перемешивания в течение около 10 мин к этой смеси добавляли лимонной кислоты моногидрат (0,801 г) и безводный двузамещенный гидрофосфат натрия для парентерального применения (0,69 г). Смесью перемешивали в течение около 10 мин до солюбилизации содержимого. Измеряли величину pH смеси и обнаружили, что она составляет около 5,99, таким образом, в регулировании pH не было необходимости. Впоследствии смесь разводили очищенной водой до конечной массы 507 г. Впоследствии эту смесь гомогенизировали. Величину pH снова измерили и нашли ее равной 6.

Концентрация каждого компонента в конечной жидкой композиции представлена в табл. 3.

Пример 3. Крупномасштабное получение суспензии, содержащей ибрутиниб - получение серии 4 л.

В сосуд добавляли очищенную воду (480 г) и подогревали до температуры около 83°C со скоростью перемешивания около 400 об/мин в течение около 60 мин. В сосуд медленно добавляли ГПМЦ (10,002 г), и смесь перемешивали со скоростью около 7600 об/мин в течение около 4 мин до гомогенизации смеси. В этот сосуд добавляли очищенную воду (480 г), и впоследствии смесь перемешивали в течение около 5 мин со скоростью около 500 об/мин при комнатной температуре до солюбилизации смеси. К смеси добавляли ибрутиниб (278,6 г) и перемешивали ее при 600 об/мин в течение около 2 ч до однородного состояния. Агломераты в смеси отслеживали с помощью микроскопа.

Впоследствии во второй сосуд добавляли очищенную воду (2400 г). Со скоростью около 500 об/мин во второй сосуд добавляли МКЦ (51,74 г; Avicel) в течение 3-минутного периода с последующим перемешиванием со скоростью около 400 об/мин в течение около 60 мин. Впоследствии эту смесь гомогенизировали с использованием скорости перемешивания около 7600 об/мин в течение периода около 4 мин. Агломераты в смеси отслеживали с помощью микроскопа.

Впоследствии смесь в первом сосуде добавляли к смеси во втором сосуде и объединенное содержимое перемешивали в течение около 5 мин со скоростью около 500 об/мин. Впоследствии первый сосуд ополаскивали очищенной водой (200 мл), и ту же воду добавляли во второй сосуд. Во второй сосуд в условиях умеренного перемешивания последовательно добавляли сукралозу (4,0038 г), метилпарагидроксибензоат натрия (4,5838 г) и этилпарагидроксибензоат натрия (2,300 г), и смесь перемешивали в течение около 11 мин до солюбилизации твердых веществ. Впоследствии во второй сосуд добавляли лимонной кислоты моногидрат (6,052 г), и смесь перемешивали в течение около 10 мин. Впоследствии добавляли двузамещенный гидрофосфат натрия (5,521 г), и смесь перемешивали в течение около 10 мин до солюбилизации содержимого. Измеряли величину pH раствора и обнаружили, что она составляет около 5,94, таким образом, в регулировании pH не было необходимости.

Впоследствии смесь разводили очищенной водой (4064 г) до конечной массы 4084 г. Впоследствии эту смесь гомогенизировали. Величину pH снова измерили и нашли ее равной 5,98. Впоследствии отбирали аликвоты смеси (8 мл) при постоянном перемешивании со скоростью от около 500 до около 1300 об/мин в течение периода около 75 мин. Каждую аликвоту добавляли в сосуд из амбрового стекла (10 мл), впоследствии во флакон вставляли резиновую заглушку Flurotec, покрытую инъекционной мембраной (20 мм), и заглушку фиксировали алюминиевым колпачком с отрывным кольцом (20 мм) (см. фиг.

3).

Пример 4. Исследования стабильности составов ибрутиниба.

Проводили оценку стабильности описанной в настоящем документе твердой композиции в 3 жидкостях. В частности, содержимое 4 описанных в настоящем документе вскрываемых капсул (каждая из которых содержит 140 мг твердой композиции) растворяли в воде (100 мл), молоке (100 мл) и апельсиновом соке (100 мл) при комнатной температуре. Спустя около 6 ч цвет молока и апельсинового сока не изменился, при этом водный раствор стал молочно-белым.

С помощью жидкостной хроматографии было обнаружено, что три состава ибрутиниба стабильны. В частности, после нахождения без перемешивания в течение 6 ч из этих составов была извлечена большая часть активного агента ибрутиниба с небольшими количествами примесей.

Пример 5. Исследования зондов с использованием составов ибрутиниба.

На зондах были проведены исследования клинико-экономической целесообразности с использованием описанной в настоящем документе композиции. В частности, получили два состава, каждый из которых содержал воду (20 мл) и содержимое 4 описанных в настоящем документе вскрываемых капсул (всего 560 мг активных эквивалентных гранул). После пропускания этих составов через зонды внутреннего диаметра 2,2 и 2,7 мм наблюдали, что составы (содержащие воду и композицию) проходили через зонды под действием силы тяжести, не приводя к их закупориванию.

Также было обнаружено, что зонды можно использовать повторно перед введением другого состава. В частности, через зонды продували воздух, прилагая незначительное количество давления с помощью шприца. Впоследствии через эти зонды можно было пропускать дополнительные составы без какого-либо перерыва. Несмотря на то, что настоящее изобретение описано вместе с его предпочтительными конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что представленное выше описание и следующие за ним примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения. Специалистам в данной области будет понятно, что могут быть выполнены различные изменения и эквивалентные замены без отклонения от объема изобретения, и, кроме того, что другие аспекты, преимущества и модификации будут очевидны специалистам в данной области, к которой относится изобретение. В дополнение к описанным здесь вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает и заявляет права на изобретения, возникшие в результате комбинации элементов изобретения, приведенных в данном описании и цитируемых ссылках известного уровня техники, которые дополняют элементы настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что любой описанный материал, элементы или изделие могут быть использованы в сочетании с любым другим материалом, элементом или изделием, и такие комбинации рассматриваются в рамках настоящего изобретения.

Раскрытия каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, включены в данный документ путем ссылки полностью для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая ибрутиниб или его соль, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, лимонной кислоты моногидрат, двузамещенный гидрофосфат натрия, сукралозу, метилпарагидроксibenзоат натрия, этилпарагидроксibenзоат натрия, концентрированную соляную кислоту, гидроксид натрия и воду.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая от около 30 до около 80 мг/мл ибрутиниба.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, содержащая от около 30 до около 50 мг/мл ибрутиниба.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая от около 60 до около 80 мг/мл ибрутиниба.

5. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-4, содержащая от около 12 до около 15 мг/мл микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

6. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-5, содержащая от около 13 до около 15 мг/мл микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

7. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-6, содержащая от около 12 до около 14 мг/мл микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

8. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-7, содержащая от около 0,5 до около 3 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы.

9. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-8, содержащая от около 2 до около 3 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы.

10. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-9, содержащая от около 0,5 до около 1,5 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы.

11. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-10, содержащая от около 1,4 до около 1,7 мг/мл лимонной кислоты моногидрата.

12. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-11, содержащая около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия.

13. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-12, содержащая от около 0,5 до около

1,5 мг/мл сукралозы.

14. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-13, содержащая от около 1 до около 1,5 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия.

15. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-14, содержащая от около 0,5 до около 0,7 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия.

16. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-15, содержащая достаточное количество концентрированной соляной кислоты для поддержания pH около 6.

17. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-16, содержащая достаточное количество гидроксида натрия для поддержания pH около 6.

18. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-17, содержащая достаточное количество воды для обеспечения суммарного объема 1 мл.

19. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-18, которая представляет собой жидкую суспензию.

20. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая:

(i) около 70 мг/мл ибрутиниба;

(ii) около 13 мг/мл микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы;

(iii) около 2,5 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы;

(iv) около 1,5 мг/мл лимонной кислоты моногидрата;

(v) около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия;

(vi) около 1 мг/мл сукралозы;

(vii) около 1 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия и

(viii) около 0,6 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия.

21. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая:

(i) около 40 мг/мл ибрутиниба;

(ii) около 14 мг/мл микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы;

(iii) около 1 мг/мл гидроксипропилметилцеллюлозы;

(iv) около 1,6 мг/мл лимонной кислоты моногидрата;

(v) около 1,4 мг/мл двузамещенного гидрофосфата натрия;

(vi) около 0,5 мг/мл сукралозы;

(vii) около 1,4 мг/мл метилпарагидроксибензоата натрия и

(viii) около 0,7 мг/мл этилпарагидроксибензоата натрия.

22. Способ лечения В-клеточного пролиферативного расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому одному из пп.1-21.

23. Способ по п.22, в котором указанное В-клеточное пролиферативное расстройство представляет собой неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточную миелому или хронический лимфоцитарный лейкоз.

24. Способ по п.23, в котором неходжкинскую лимфому выбирают из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны и лимфомы Беркитта.

25. Способ по любому одному из пп.22-24, в котором композицию вводят перорально.

26. Способ лечения лимфомы, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции по любому одному из пп.1-21.

27. Способ лечения лейкоза, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции по любому одному из пп.1-21.

28. Способ лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у субъекта, ранее получившего по меньшей мере один вид терапии для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны, включающий введение субъекту композиции по любому одному из пп.1-21 один раз в сутки.

29. Способ по любому одному из пп.22-28, в котором субъектом является человек.

30. Способ по любому одному из пп.22-29, в котором композицию высыпают в пищу.

31. Способ по п.30, в котором пища представляет собой мягкую пищу.

32. Способ по п.30, в котором субъект является ребенком.

33. Способ получения композиции по п.1, включающий:

(a) смешивание воды, микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия;

(b) смешивание воды с гидроксипропилметилцеллюлозой;

(c) смешивание продукта стадии (b) с ибрутинибом;

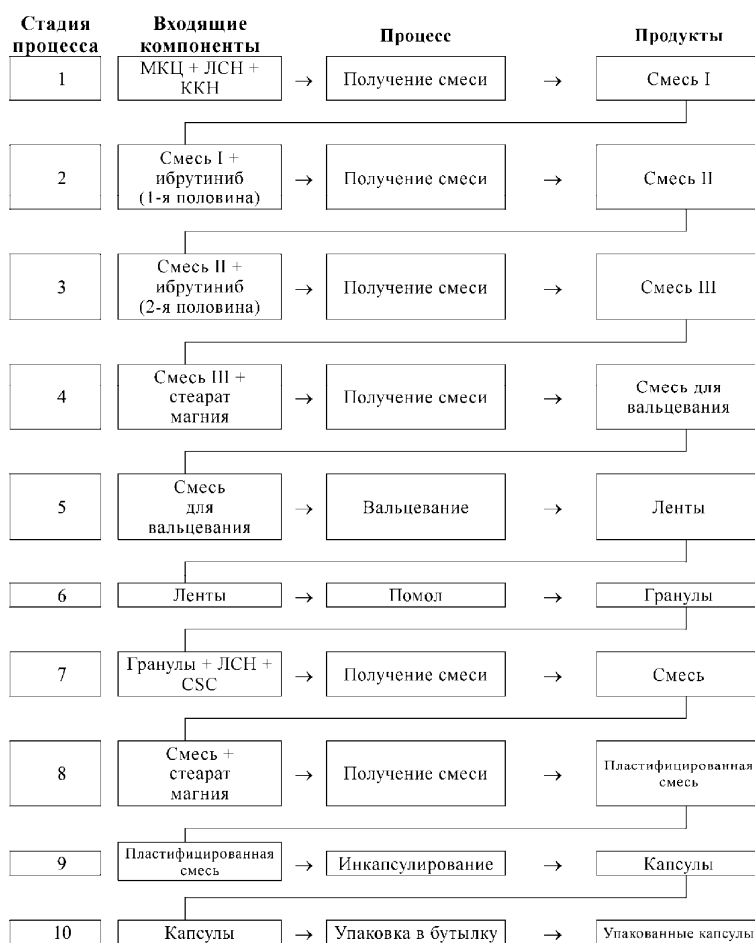
(d) смешивание продуктов стадий (a) и (c);

(e) смешивание продукта стадии (d) с сукралозой;

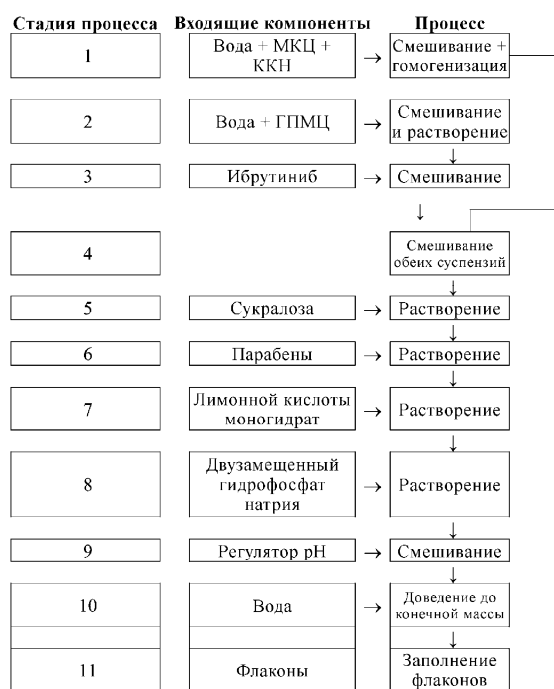
(f) смешивание продукта стадии (e) с метилпарагидроксибензоатом натрия и этилпарагидроксибензоатом натрия;

(g) смешивание продукта стадии (f) с лимонной кислоты моногидратом и

(h) смешивание продукта стадии (g) с безводным двузамещенным гидрофосфатом натрия.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

