

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190045 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.17

(22) Дата подачи заявки
2019.06.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ/КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИБРУТИНИБ

(31) 18177987.7

(32) 2018.06.15

(33) EP

(86) PCT/EP2019/065637

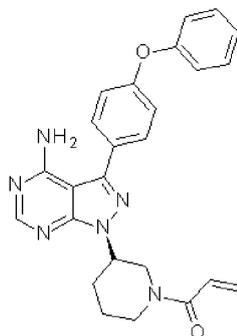
(87) WO 2019/238904 2019.12.19

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Бернини Маристелла, Дун Веньуи,
Ольм Рене (BE)

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

(57) Раскрыты составы/композиции, содержащие ибрутиниб



а также способы получения таких составов/композиций и способы лечения заболевания или состояния, которые предусматривают применение таких составов/композиций.

A1

202190045

202190045

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565692EA/042

СОСТАВЫ/КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИБРУТИНИБ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к составам на основе ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), в частности, ибрутиниба. Оно также относится к способам получения таких составов/композиций, содержащих ибрутиниб, а также к способам применения таких составов/композиций при лечении гематологических злокачественных опухолей.

Предпосылки к созданию изобретения

Ибрутиниб представляет собой небольшую органическую молекулу с названием по IUPAC 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он. Он описан в ряде опубликованных документов, в том числе в международной заявке на патент WO 2008/039218 (пример 1b), и при этом описан как необратимый ингибитор ВТК.

Ибрутиниб играет определенную роль в нацеливании на В-клеточные злокачественные опухоли. Ибрутиниб блокирует сигналы, которые стимулируют неконтролируемый рост и деление злокачественных В-клеток. Следовательно, его исследуют в клинических испытаниях в отношении различных гематологических злокачественных опухолей, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз, мантийноклеточная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема и множественная миелома. Он также получил разрешение контрольно-надзорных органов в некоторых странах для определенных состояний. Например, он был одобрен FDA США в ноябре 2013 г. для лечения мантийноклеточной лимфомы, в феврале 2014 г. для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза и в январе 2015 г. для лечения макроглобулинемии Вальденстрема. Он продается под торговым названием Imbruvica®.

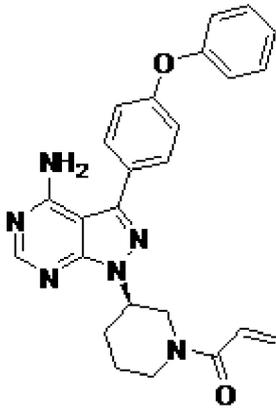
Кристаллические формы ибрутиниба раскрыты в WO 2013/184572. Составы ибрутиниба были описаны в литературе, например, в WO 2014/004707, US 2014/0336203, WO 2016/022942, WO 2016/141068, WO 2016/164404, WO 2017/125423 и WO 2017/125424. Сокристаллы ибрутиниба также раскрыты, например, в WO 2016/160604 и WO 2016/156127.

Альтернативные составы ибрутиниба являются необходимыми и/или требуемыми, в частности, для детской группы населения. В случае составов для детей существует ряд возможных альтернатив, которые можно использовать. В случае суспензий существует ряд проблем, включающих стабильность в течении срока годности.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте предусматривается фармацевтический состав (предусмотрен для образования суспензии), содержащий:

(i) ибрутиниб, где ибрутиниб представляет собой соединение со структурой соединения 1,



соединение 1,

и суспендирующее средство, необязательно в присутствии фармацевтически приемлемого носителя; и

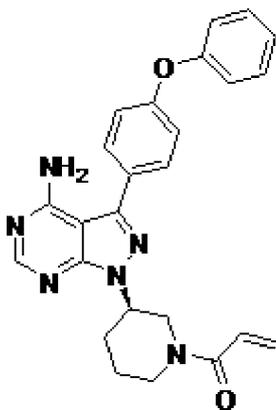
(ii) по меньшей мере один консервант, который представляет собой бензиловый спирт;

и необязательно одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

при этом состав может упоминаться в данном документе как "состав по настоящему изобретению".

Состав по настоящему изобретению может быть восстанавливаемым, т. е. он может не содержать фармацевтически приемлемый носитель (например, очищенную воду или другой подходящий носитель, определенный в данном документе), или он может представлять собой продукт в виде суспензии, уже содержащий носитель (например, очищенную воду или другой подходящий носитель, определенный в данном документе). Следовательно, в последнем случае представлен фармацевтический состав в форме суспензии, содержащий:

(i) ибрутиниб, где ибрутиниб представляет собой соединение со структурой соединения 1,



соединение 1,

суспендированное в фармацевтически приемлемом носителе; и

(ii) по меньшей мере один консервант, который представляет собой бензиловый спирт;

и необязательно одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Таким образом, настоящее изобретение относится к ряду составов, которые представляют собой суспензии, содержащие ибрутиниб или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, и где бензиловый спирт является основным присутствующим консервантом, и составы могут дополнительно содержать одно или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам получения таких фармацевтических составов. Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению таких составов в качестве фармацевтических средств, например, при лечении заболевания, как описано далее. Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества такого фармацевтического состава.

В данном документе указывается, что бензиловый спирт является основным консервантом, присутствующим в составах по настоящему изобретению, что также понимается квалифицированным специалистом как включение подходящих эквивалентов бензинового спирта, которые обеспечивают такой же эффект, то есть имеют такую же или подобную эффективность с точки зрения консервации, имеют такой же или подобный профиль стабильности и/или не образуют сокристаллов с активным ингредиентом (ибрутинибом). Все вышеперечисленное может быть протестировано в тестах, используемых в эксперименте, как описано далее. Например, достаточная консервация может быть протестирована, как описано в РЕТ (тестах эффективности консервации), описанных в данном документе, которая приводит, например, к снижению порядка более чем $4 \log$ через 28 дней при использовании следующих организмов: *A. brasiliensis*, *S. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и/или *E.coli* (например, с начальными концентрациями микроорганизма, как указано в экспериментах далее); стабильность может быть протестирована, как описано в тестах в эксперименте (тесты стабильности через 1 месяц, 2 месяца и 6 месяцев при определенных условиях); и образование сокристаллов также может быть протестировано путем наблюдения в условиях, также описанных в экспериментах, описанных далее.

Более легкое понимание настоящего изобретения может быть достигнуто при обращении к следующему описанию, рассматриваемому в сочетании с прилагаемыми примерами, которые образуют часть настоящего раскрытия. Следует учитывать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в данном документе, и что терминология, используемая в данном документе, представлена с целью описания конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не предполагает ограничения никакого заявляемого изобретения. Подобным образом, если не указано иное, любое описание возможного механизма или способа действия или причины улучшения предназначено исключительно для иллюстрации, и настоящее изобретение не

должно ограничиваться правильностью или неправильностью любого такого предложенного механизма или способа действия или причины улучшения. Следует учитывать, что по всему тексту описания относятся как к признакам, так и к способам получения и применения описанных в данном документе составов.

При упоминании в данном документе ибрутиниба авторы настоящего изобретения имеют в виду соединение 1, описываемое выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, например, как описано ниже. Кроме того, ибрутиниб (или его фармацевтически приемлемые соль или сольват) представляет собой активный ингредиент в составе по настоящему изобретению и присутствует в терапевтически эффективном количестве. Например, в одном аспекте, если состав предназначен для детской группы населения, то в составе может присутствовать 70 мг активного ингредиента ибрутиниба (хотя масса может быть больше, если ибрутиниб представлен в форме, например, соли). Однако в одном варианте осуществления в аспектах настоящего изобретения используемая форма ибрутиниба представляет собой не форму соли или сольвата, а скорее свободную форму.

В одном аспекте ибрутиниб состава по настоящему изобретению используют в его несолевой форме. В другом аспекте ибрутиниб, используемый в составе по настоящему изобретению, находится в кристаллической форме А, описанной и полученной, например, в международной патентной заявке WO 2013/184572.

В составе по настоящему изобретению активный фармацевтический ингредиент ибрутиниб (или его соль/сольват) может присутствовать в подходящем количестве, которое является терапевтически эффективным. Состав по настоящему изобретению охватывает суспензию, и в этом случае предпочтительно, чтобы она содержала столько ибрутиниба (или его соли/сольвата), сколько допустимо в присутствии фармацевтически приемлемого носителя. В одном аспекте фармацевтически приемлемый носитель (при его наличии) представляет собой водный раствор, а в конкретном аспекте это вода, например, очищенная или стерилизованная вода. Однако носитель может быть выбран из любого из воды (например, водопроводной воды, очищенной воды или стерилизованной воды), этанола, пропиленгликоля, глицерина, полиэтиленгликоля и т. п. или их смесей; например, в одном варианте осуществления носитель содержит до 90% воды, при этом остаток представляет собой любой из других вышеупомянутых носителей, таких как этанол, а в другом варианте осуществления носитель содержит по меньшей мере 90% воды (а остаток, до 10%, содержит один или несколько других вышеупомянутых носителей). В дополнительном аспекте ибрутиниб может присутствовать в количестве от 1% до 20% вес/об., например, от приблизительно 2% до 15% вес/об., и в одном варианте осуществления он может составлять от приблизительно 3% до 10% вес/об., например, приблизительно 7% вес/об., и, если это относится к составу, который представляет собой суспензию, носитель (например, очищенная вода) рассматривается в пределах соотношения вес/об., и, если это относится к составу, предусмотренному для восстановления (например, к порошку), в соотношении вес/об. учитывается объем

носителя (или жидкости, например, воды), который предполагается добавлять (или будет добавлен). Следовательно, в одном варианте осуществления ибрутиниб (или его соль/сольват) присутствуют в количестве, которое составляет от приблизительно 20 мг/мл до 150 мг/мл, в дополнительном варианте осуществления от приблизительно 30 мг/мл до 100 мг/мл, от приблизительно 60 мг/мл до 80 мг/мл, например, приблизительно 70 мг/мл.

При упоминании в данном документе соотношений вес/об. и при упоминании количеств в мг/мл (или мг/мл, что используется в данном документе взаимозаменяемо), следует учитывать, что объем включает, в случае, если состав по настоящему изобретению представляет собой суспензию, носитель (например, очищенную воду), и, если состав по настоящему изобретению предусматривается для восстановления (например, порошок), отношение вес/об. и мг/мл включает носитель (или жидкость, например, воду), который предусматривается для добавления (или будет добавлен). Носитель или фармацевтически приемлемый носитель также может в этих случаях называться разбавителем. Носителем может быть вода, и в случае суспензии предпочтительнее использовать очищенную воду (так как в противном случае это может повлиять на срок годности), а в случае, например, порошка для восстановления, это может быть очищенная вода, но также может быть питьевая вода (например, водопроводная вода).

В данном документе указывается, что по меньшей мере один консервант присутствует в составе по настоящему изобретению, которым является бензиловый спирт. Следовательно, также могут присутствовать один или несколько других консервантов, например, выбранных из приведенного ниже перечня. Однако в одном варианте осуществления консервант состава по настоящему изобретению содержит более 25%, например, более 50% (по весу) бензилового спирта, и даже в этом случае состав может также содержать другие ингредиенты консерванта, кроме бензилового спирта, например, другие консерванты, описанные ниже (при условии, что общий процент по весу других консервантов не превышает 75% или 50%, в зависимости от ситуации). В одном аспекте консервант в составе по настоящему изобретению содержит более 70% бензилового спирта, например, более 90% бензилового спирта, и в одном аспекте консервант состоит по сути из бензилового спирта (т. е. консервант состава по настоящему изобретению составляет более 99% или приблизительно 100% бензилового спирта, с менее чем 1% других консервантов или практически без таковых). Это связано с тем, что, как будет объяснено ниже, присутствие бензилового спирта является неожиданным преимуществом по сравнению с другими консервантами. Чрезвычайно важно, чтобы суспензии обладали достаточной стабильностью, и достижение этого остается сложной задачей. Однако применение бензилового спирта в качестве консерванта может иметь преимущества, связанные с: (i) сроком хранения состава по настоящему изобретению; (ii) стабильностью (например, физической стабильностью) состава и его микробиоцидной активностью (например, измеренной с помощью РЕТ-теста на эффективность консервации); (iii) уменьшенным образованием побочных продуктов, например, нежелательных

сокристаллов и других видимых примесей или пятен в суспензии, что может быть вызвано седиментацией или отсутствием достаточной дисперсии между частицами (например, частицами ибрутиниба) в составе/суспензии. Такие видимые примеси или пятна являются признаком образования агрегатов и, следовательно, признаком нестабильности.

Как указано в данном документе, составы по настоящему изобретению содержат один или несколько других консервантов в дополнение к бензиловому спирту (хотя в одном аспекте консервант представляет собой исключительно бензиловый спирт) и в этом отношении консервант может включать одно или несколько противомикробных средств, антиоксидантов, поглотителей радикалов, поглотителей кислорода и/или хелатирующих средств. Например, противомикробные средства и антиоксиданты могут быть выбраны из группы, состоящей из бензойной кислоты, парабенов (например, метил- или этилпарабена), бутилированного оксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), хлорбутола, галлата, гидроксibenзоата, EDTA, фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетония хлорида, миристил- γ -пиколиния хлорида, фенилмеркурацетата, тимеросала, сорбиновой кислоты и пропионовой кислоты (а также может быть упомянут пропиленгликоль). Поглотители радикалов включают ВНА, ВНТ, витамин Е и аскорбилпальмитат, а также их смеси. Поглотители кислорода включают аскорбат натрия, сульфит натрия, L-цистеин, ацетилцистеин, метионин, тиоглицерин, ацетонбисульфит натрия, изоаскорбиновую кислоту, гидроксипропилциклодекстрин. Хелатирующие средства включают цитрат натрия, EDTA натрия и яблочную кислоту. Другие консерванты, которые могут быть упомянуты, включают уксусную кислоту (например, которая может действовать как антиоксидант или хелатирующее средство) или подобное. В одном аспекте другой консервант не является поглотителем кислорода, а в дополнительном аспекте другой консервант представляет собой противомикробное средство и/или антиоксидант. В одном варианте осуществления настоящего изобретения составы по настоящему изобретению не содержат консервант, отличный от бензинового спирта.

Например, консервант может присутствовать в количестве, которое составляет от 0,1% до 10% вес/об., например, от приблизительно 0,1% до 5% вес/об., и в одном варианте осуществления оно может присутствовать в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5% до 2% вес/об., например, приблизительно 1% вес/об. Следовательно, в одном варианте осуществления консервант присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 1 мг/мл до 50 мг/мл, в дополнительном варианте осуществления от приблизительно 2 мг/мл до 25 мг/мл, от приблизительно 5 мг/мл до 20 мг/мл например, приблизительно 10 мг/мл. Как указано в данном документе, состав по настоящему изобретению содержит консервант, который представляет собой бензиловый спирт, и в одном варианте осуществления он содержит по меньшей мере приблизительно 0,1% вес/об. или по меньшей мере приблизительно 1 мг/мл бензинового спирта, а в дополнительном варианте осуществления он содержит по меньшей мере приблизительно 0,5% вес/об. или по меньшей мере приблизительно 5 мг/мл бензинового спирта.

Например, если в данном документе указано, что консервант содержит более 50% бензилового спирта, это, в частности, означает, что 1% вес/об. консерванта составляет 0,5% вес/об. бензилового спирта плюс 0,5% вес/об. одного или нескольких других консервантов (например, упомянутых выше). Однако, поскольку указано, что консервант в одном аспекте состоит в основном из бензилового спирта, тогда диапазоны, упомянутые выше, относятся конкретно к количеству присутствующего бензилового спирта (например, от приблизительно 0,5% до 2% вес/об. или от приблизительно 5 мг/мл до 20 мг/мл бензилового спирта), и в этом аспекте другие консерванты по сути не присутствуют в составе по настоящему изобретению.

Как указано, состав по настоящему изобретению может быть суспензией. Таким образом, в одном аспекте состав по настоящему изобретению содержит дополнительное вспомогательное средство, которое представляет собой суспендирующее средство. Суспендирующим средством может быть любое вещество, которое способствует суспендированию или диспергированию частиц и/или снижает осаждение или накопление (или агрегацию) частиц в точках в суспензии. Суспендирующее средство может также увеличивать вязкость и способствовать достаточной поверхностной активности (например, когда оно также является смачивающим средством). В этом отношении суспендирующее средство может быть одним или несколькими из следующих средств: альгинаты, эфир целлюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гуммиарабик, трагакант, ксантановая камедь, бентонит, карбомер, каррагинан, порошковая целлюлоза и желатин. Другие суспендирующие средства, которые могут быть упомянуты, включают гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и гидроксипропилцеллюлозу (HPC); такие средства могут служить в качестве суспендирующего средства и смачивающего средства, однако в одном варианте осуществления, где смачивающее средство выбрано из HPMC и/или HPC, суспендирующее средство не является таким же.

В одном аспекте суспендирующее средство, которое можно использовать в составах по настоящему изобретению, включает каррагинан, ксантан (или ксантановую камедь; например, любой подходящий полисахарид, который продуцируется ферментацией углеводов грамотрицательной бактерией) или эфир целлюлозы (например, любой подходящий эфир целлюлозы, обычно получаемый этерификацией щелочной целлюлозы). В одном аспекте представлен состав по настоящему изобретению, где суспендирующее средство представляет собой эфир целлюлозы, например, микрокристаллическую целлюлозу и/или карбоксиметилцеллюлозу натрия (например, суспендирующее средство, доступное под торговым наименованием Avicel®), и может быть выбрано в зависимости от пригодности для применения в суспензиях, где требуется стабильность в течение срока хранения. Квалифицированному специалисту будет понятно, что при использовании микрокристаллической целлюлозы и/или карбоксиметилцеллюлозы натрия в качестве суспендирующего средства, наиболее

подходящая форма будет предпочтительнее, например, в одном варианте осуществления состав по настоящему изобретению может представлять собой восстанавливаемую суспензию, или в другом варианте осуществления состав может уже содержать фармацевтически приемлемый носитель (например, очищенную воду), и в каждом из этих случаев могут быть более подходящими продукты Avicel® для каждого варианта осуществления.

В некоторых вариантах осуществления суспендирующее средство выбрано из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, крахмалгликолята натрия, микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы (например, Methocel®), кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как крахмалгликолят натрия, сшитого полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины и камеди. В одном варианте осуществления крахмал не используют в качестве суспендирующего средства, поскольку он может чрезмерно увеличить вязкость сверх требуемой.

Микрокристаллическая целлюлоза, которую можно использовать в качестве суспендирующего средства в составах по настоящему изобретению, может быть из любого подходящего источника, например, это может быть силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (SMCC), такая как SMCC HD90 (например, PROSOLV SMCC®, которая может быть доступна от компании JRS Pharma) или это может быть смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, продаваемая под торговым наименованием Avicel®).

Суспендирующее средство может присутствовать в количестве, которое составляет от 0,1% до 10% вес/об., например, от приблизительно 0,1% до 5% вес/об., и в одном варианте осуществления оно может составлять от приблизительно 0,5% до 2% вес/об., например, приблизительно 1,2% вес/об. Следовательно, в одном варианте осуществления суспендирующее средство присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 1 мг/мл до 50 мг/мл, в следующем варианте осуществления от приблизительно 2 мг/мл до 25 мг/мл, от приблизительно 5 мг/мл до 20 мг/мл например, приблизительно 12 мг/мл. В одном варианте осуществления суспендирующее средство является важным компонентом состава по настоящему изобретению.

Состав по настоящему изобретению может также содержать другие вспомогательные вещества или носители. Например, в одном аспекте состав по настоящему изобретению также может содержать смачивающее средство или поверхностно-активное вещество, а иллюстративные примеры включают те, которые снижают поверхностное натяжение, такие как выбранные из следующего перечня: желатин, казеин, лецитин, соли отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотную форму (такую как фосфатидилглицерин, фосфатидилинозит, фосфатидилсерин, фосфорсодержащая кислота и их соли, такие как соли щелочных

металлов, например, их натриевые соли, например, яичный фосфатидилглицерин натрия, такой как продукт, доступный под торговым наименованием Lipoid™ EPG), гуммиарабик, стеариновая кислота, хлорид бензалкония, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, например, макрогидрофильные эфиры, такие как цетомакрогол 1000, производные полиоксиэтилена касторового масла; полиоксиэтиленстеараты, коллоидный диоксид кремния, додецилсульфат натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, соли желчных кислот, такие как таурохолат натрия, дезокситаурохолат натрия, дезоксихолат натрия; метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, алюмосиликат магния, поливиниловый спирт (PVA), полоксамеры, такие как Pluronic™ F68, F108 и F127, которые являются блок сополимерами этиленоксида и пропиленоксида; тилоксапол; витамин Е-TGPS (α -токоферилполиэтиленгликоль сукцинат, в частности, сукцинат α -токоферилполиэтиленгликоля 1000); полоксамины, такие как Tetronic™ 908 (T908), который представляет собой тетрафункциональный блоксополимер, полученный из последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину; декстран; лецитин; диоктиловый сложный эфир сульфосукциновой кислоты натрия, такие как продукты, которые продают под торговым наименованием Aerosol OT™ (AOT); лаурилсульфат натрия (Duponol™ P); алкиларилполиэфирсульфонат, доступный под торговым наименованием Triton™ X-200; сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (Tween™ 20, 40, 60 и 80); сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (Span™ 20, 40, 60 и 80 или Arlacel™ 20, 40, 60 и 80); полиэтиленгликоли (такие как продаваемые под торговым наименованием Carbowax™ 3550 и 934); смеси стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, такие как продукт, доступный под торговым наименованием Crodesta™ F110 или Crodesta™ SL-40; гексилдецилтриметиламмоний хлорид (СТАС); поливинилпирролидон (PVP); неионные поверхностно-активные вещества, такие как полиэтокселированное касторовое масло (например, представленное на рынке под наименованием Kolliphor). При необходимости два или более смачивающих средств и/или поверхностно-активных веществ могут использоваться в комбинации.

В одном аспекте смачивающее средство или поверхностно-активное вещество представляет собой водорастворимый полимер, например, полученный из целлюлозы, например, эфир целлюлозы, такой как гидроксипропилцеллюлоза (НПС, включающая различные имеющиеся на рынке продукты) или гидроксипропилметилцеллюлоза (например, представленный на рынке продукт НРМС 2208). Как указано выше, суспендирующее средство может совпадать со смачивающим средством, и в этом отношении в одном аспекте смачивающее средство (если присутствует) отличается от поверхностно-активного вещества. Следовательно, если суспендирующее средство и смачивающее средство оба являются эфирами целлюлозы, то в одном варианте они представляют собой разные эфиры целлюлозы (например, суспендирующим средством может быть микрокристаллическая целлюлоза и/или натрия карбоксиметилцеллюлоза, а смачивающим средством может быть НРМС).

В одном аспекте в составе по настоящему изобретению присутствует

поверхностно-активное вещество/смачивающее средство. Такое средство может присутствовать в количестве, которое составляет от 0,05% до 10% вес/об. или от 0,05% до 5% вес/об. (например, от 0,05% до 2% вес/об.), например, от приблизительно 0,05% до 1% вес/об., и в одном варианте осуществления оно может составлять от приблизительно 0,1% до 0,5% вес/об., например, приблизительно 0,25% вес/об. Следовательно, в одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество/смачивающее средство присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5 мг/мл до 100 мг/мл или от 0,5 мг/мл до 50 мг/мл (например, от 0,5 мг/мл до 20 мг/мл), в дополнительном варианте осуществления от приблизительно 0,5 мг/мл до 10 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до 5 мг/мл например, приблизительно 2,5 мг/мл. В одном варианте осуществления смачивающее средство (или поверхностно-активное вещество) является важным компонентом состава по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления состав по настоящему изобретению необязательно может содержать одно или несколько буферных средств и/или регулирующих pH средств. Это связано с тем, что в одном аспекте настоящего изобретения pH состава по настоящему изобретению предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно pH 4 до pH 8 (например, от pH 5 до pH 7) и, в частности, составляет приблизительно pH 6. Буферы или буферные средства обычно представляют собой смеси двух компонентов, например, слабой кислоты и ее конъюгированного основания или слабого основания и его конъюгированной кислоты. Например, в данном контексте компоненты буферов или буферных средств, которые можно использовать, включают соли слабых кислот, и в одном аспекте буферные средства могут содержать лимонную кислоту (такую как лимонная кислота•H₂O; она может быть предварительно образована или образована в ходе процесса приготовления состава по настоящему изобретению) и гидрофосфат натрия (например, гидрофосфат динатрия или дигидрофосфат натрия, Na₂HPO₄ или NaH₂PO₄, соответственно), и в одном аспекте регулирующие pH средства могут быть сильными кислотами или сильными основаниями, такими как гидроксид натрия (NaOH) и/или соляная кислота (HCl). Следовательно, примеры компонентов буферных средств (буферов) и регулирующих pH средств включают одно или несколько из винной кислоты, малеиновой кислоты, глицина, лактата натрия/молочной кислоты, аскорбиновой кислоты, цитратов натрия/лимонной кислоты, ацетата натрия/уксусной кислоты, бикарбоната натрия/угольной кислоты, сукцината натрия/янтарной кислоты, бензоата натрия/бензойной кислоты, фосфатов натрия, трис(гидроксиметил)аминометана, бикарбоната натрия/карбоната натрия, гидроксида аммония, бензолсульфоновой кислоты, бензоата натрия/кислоты, диэтанолamina, глюконо-дельта-лактона, хлористоводородной кислоты, бромистого водорода, лизина, метансульфоновой кислоты, моноэтанолamina, гидроксида натрия, трометаминa, глюконовой, глицериновой, глутаровой, глутаминовой, этилендиаминтетрауксусной (EDTA), триэтанолamina, в том числе их смесей. В одном варианте осуществления составы по настоящему изобретению включают буферные средства, содержащие такие

компоненты, как слабые кислоты или предпочтительно неорганические соли кислот, например, лимонной кислоты и/или фосфат (например, гидрофосфат натрия, такой как NaH_2PO_4 или предпочтительно Na_2HPO_4). При упоминании в данном документе лимонной кислоты в контексте компонента буфера/буферного средства речь идет о гидрате лимонной кислоты, т. е. об отношении 1:1 лимонной кислоты и воды (лимонная кислота $\cdot\text{H}_2\text{O}$), поскольку сама лимонная кислота является гигроскопичной.

В одном аспекте общее количество буфера (или буферных средств), присутствующего в составе по настоящему изобретению, составляет от 0,05% до 2% вес/об., например, от приблизительно 0,05% до 1% вес/об., и в одном варианте осуществления оно может составлять от приблизительно 0,1% до 0,5% вес/об., например, приблизительно 0,2% вес/об. Следовательно, в одном варианте осуществления буферные средства присутствуют в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5 мг/мл до 20 мг/мл, в следующем варианте осуществления от приблизительно 0,5 мг/мл до 10 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до 5 мг/мл, например, приблизительно 2 мг/мл (или от приблизительно 2 ммоль/мл до 150 ммоль/мл, например, от 5 ммоль/мл до 30 ммоль/мл, например, приблизительно 15 ммоль/мл; при этом при использовании гидрата лимонной кислоты и Na_2HPO_4 количества могут составлять от приблизительно 3-4 ммоль/мл до 9-11 ммоль/мл соответственно). В одном варианте осуществления буферное средство (или смесь, содержащая более чем одно буферное средство) является важным компонентом состава по настоящему изобретению и в одном аспекте оно включает в себя лимонную кислоту (лимонную кислоту $\cdot\text{H}_2\text{O}$) и фосфат натрия (например, гидрофосфат натрия Na_2HPO_4) например, в соотношении относительно мг/мл от 1:3 до 3:1 (например, от приблизительно 1:2 до 2:1, например, приблизительно 1:1), хотя предпочтительно, чтобы соотношение составляло приблизительно 1:2 (как указано относительно мг/мл; преобразование в молярные соотношения также может быть определено соответствующим образом, например, относительно ммоль/мл соотношение может составлять от 1:5 до 1:1 например, от приблизительно 1:4 до 1:2, например, приблизительно 1:3). Таким образом, состав по настоящему изобретению также может включать кислоты и основания для регулирования pH, например, регулирующее pH средство на основе сильной кислоты и/или сильного основания, как упомянуто выше; например, можно добавлять NaOH и/или HCl в состав по настоящему изобретению в достаточном количестве до желаемого pH (например, $\text{pH } 6,0 \pm 0,1$). Также для этой цели можно добавлять очищенную воду, которая также присутствует в качестве фармацевтически приемлемого носителя (или растворителя) и добавляется в достаточном количестве в пересчете на соотношения вес/об., представленные в данном документе.

В одном аспекте состав по настоящему изобретению необязательно может содержать подсластитель. Подсластители, такие как натуральные или искусственные подсластители или их комбинация, могут быть включены в составы, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления натуральный подсластитель представляет собой сахарозу, в том числе сахар-сырец, сахар-песок, 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, гидролизат гидрогенизированного крахмала, лактит или мальтит, осмалт, декстрозу, инвертный сахар, нектар агавы, глюкозу, лактозу, мальтозу, кленовый сахар, финиковый сахар, патоку, 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 варианте осуществления подсластитель представляет собой сукралозу.

Если подсластитель присутствует в состав по настоящему изобретению, то общее количество его составляет от 0,01% до 1% вес/об., например, от приблизительно 0,05% до 0,5% вес/об., и в одном варианте осуществления оно может составлять от приблизительно 0,05% до 0,2% вес/об., например, приблизительно 0,1% вес/об. Следовательно, в одном варианте осуществления подсластитель присутствует в количестве, которое составляет от приблизительно 0,1 мг/мл до 10 мг/мл, в следующем варианте осуществления от приблизительно 0,5 мг/мл до 5 мг/мл, от приблизительно 0,5 мг/мл до 2 мг/мл например, приблизительно 1 мг/мл.

Количества каждого из компонентов состава по настоящему изобретению могут характеризоваться определенной пропорцией, как указано ниже:

ибрутиниба - 70 мг/мл,

консерванта на основе бензилового спирта - 10 мг/мл,

суспендирующего средства - 12 мг/мл,

смачивающего средства - 2,5 мг/мл,

буферов - 2,1 мг/мл,

подсластителя - 1 мг/мл,

регулирующих pH средств (например, NaOH и/или HCl) достаточное количество до pH $6,0 \pm 0,1$,

фармацевтического носителя - очищенной воды достаточное количество до 1 мл.

Составы по настоящему изобретению представляют собой суспензию и, следовательно, имеют фармацевтически приемлемый носитель, которым в одном аспекте является очищенная вода. Количества компонентов состава указываются в данном документе в соотношении (вес/об.) к 1 мл носителя (очищенной воды). Следовательно, для введения определенной дозы можно использовать предварительно определенный объем суспензии. В этом отношении суспензии могут быть более разбавленными или более концентрированными. Если суспензии более разбавленные, относительные количества (вес/об.) активного ингредиента могут измениться так, что они уменьшатся вдвое, например, 70 мг ибрутиниба может присутствовать в 2 мл очищенной воды или 35 мг в 1 мл). В этом случае остальные компоненты также могут быть отрегулированы соответствующим образом, но предпочтительно, чтобы они оставались такими же, т. е. для любых оставшихся компонентов (если/когда они присутствуют), таких как

бензиловый спирт, суспендирующее средство, смачивающее средство, буферы, подсластитель и агенты, регулирующее pH средство, такие количества (в мг/мл или вес/об.), упомянутые в данном документе в отношении составов по настоящему изобретению, при измерении относительно 1 мл носителя (например, очищенной воды), также применимы в данном документе (например, 10 мг/мл бензилового спирта на мл носителя и т. д.). В таких случаях, при наличии 35 мг API (ибрутиниба) на мл, если требуемая доза составляет 70 мг, то 2 мл будут предварительно определенным объемом суспензии (с учетом того, что на мл приходится 35 мг ибрутиниба и т. д.). Суспензии также могут быть более концентрированными, и в этом случае относительные количества API (ибрутиниба) могут измениться так, что они удваиваются, например, в случае 140 мг ибрутиниба на 1 мл очищенной воды, для дозы 70 мг заданный объем будет составлять 0,5 мл. Если суспензии являются более концентрированными, снова остальные компоненты также могут быть отрегулированы соответствующим образом, но предпочтительно, чтобы они оставались такими же, т. е. для любых оставшихся компонентов (если/когда они присутствуют), таких как бензиловый спирт, суспендирующее средство, смачивающее средство, буферы, подсластитель и агенты, регулирующее pH средство, такие количества (в мг/мл или вес/об.), упомянутые в данном документе в отношении составов по настоящему изобретению, при измерении относительно 1 мл носителя (например, очищенной воды), также применимы в данном документе. Следовательно, составы по настоящему изобретению или суспензии могут быть более разбавленными или более концентрированными и, следовательно, предварительно определенный объем состава/суспензии будет соответственно отрегулирован. В этом отношении составы по настоящему изобретению могут быть отрегулированы в отношении присутствующего API (ибрутиниба), который в 1 мл носителя может находиться в диапазоне от 7 мг/мл до 700 мг/мл или находиться в любом из других диапазонов, упомянутых в данном документе (например, 20-200 мг/мл и т. д.).

Хотя в данном документе описывается вес/об. (обычно касательно веса компонента по отношению к объему носителя, например, объему очищенной воды), также следует учитывать, что описываемое в данном документе изобретение также может быть описано касательно относительных значений веса каждого из компонентов описанных составов/суспензий, описываемых в данном документе, относительно друг друга. В таких случаях фармацевтически приемлемый носитель (например, очищенная вода) может присутствовать в диапазоне объемов по отношению к весу компонентов, например, это может составлять 1 мл на 70 мг ибрутиниба (как описано в данном документе в качестве конкретных вариантов осуществления), но в равной степени это могут быть любые другие возможные разведения, например, от 1 мл на 10 мг ибрутиниба до 1 мл на 210 мг ибрутиниба (например, от 1 мл на 35 мг ибрутиниба до 1 мл на 140 мг ибрутиниба). В таких случаях количества всех других компонентов составов/суспензий по настоящему изобретению также будут соответствующим образом отрегулированы. Например, в одном аспекте представлены составы по настоящему изобретению, в которых относительные

количества (вес/вес) компонентов (по отношению друг к другу) и по сравнению с 70 мг ибрутиниба являются следующими:

консерванта на основе бензилового спирта 5-15 мг,

суспендирующего средства 6-18 мг;

необязательно смачивающего средства, например, 1-5 мг;

необязательно буферов, например, 1-3 мг;

необязательно подсластителя, например, 0,2-2 мг; и

необязательно регулирующих pH средств (в достаточном количестве);

и где фармацевтически приемлемый носитель (например, очищенная вода) присутствует в предварительно определенном количестве, как описано в данном документе (например, от 1 мл на 10 мг ибрутиниба и от 1 мл на 210 мг ибрутиниба, например, приблизительно 1 мл на 70 мг ибрутиниба). В таких случаях суспендирующее средство, смачивающее средство, буферы, подсластители и регулирующие pH средства могут быть любыми из тех (например, специфических), которые описаны в данном документе в аспектах настоящего изобретения. В этом отношении следующий состав является аспектом настоящего изобретения, в котором относительные количества (вес/вес) компонентов по сравнению с 70 мг ибрутиниба являются следующими:

консерванта на основе бензилового спирта 8-12 мг,

смеси микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, Avicel®) 10-14 мг;

необязательно гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) 2-3 мг;

необязательно лимонной кислоты•H₂O и/или фосфата, такого как гидрофосфат натрия, 1,5-2,5 мг;

необязательно сукралозы 0,5-1,5 мг;

и необязательно NaOH и/или HCl (в достаточном количестве) для регулирования pH;

и где, как указано выше, фармацевтически приемлемый носитель (например, очищенная вода) присутствует в предварительно определенном количестве, как описано в данном документе (например, от 1 мл на 10 мг ибрутиниба и от 1 мл на 210 мг ибрутиниба, например, приблизительно 1 мл на 70 мг ибрутиниба).

Как описано в данном документе, составы по настоящему изобретению содержат фармацевтический носитель, такой как очищенная вода. Следовательно, дозы будут вводиться как объем суспензии. В случае, описанном в данном документе, если доза составляет 70 мг ибрутиниба, то количество носителя (например, очищенной воды) составляет 1 мл. Как указано в данном документе, суспензия может быть более разбавленной или более концентрированной, но в любом случае объем суспензии, необходимый для определенной дозы, будет определен предварительно.

В следующих аспектах по настоящему изобретению компоненты состава по настоящему изобретению могут находиться, в пересчете на фармацевтический носитель, представляющий собой 1 мл очищенной воды, в любой из следующих пропорций:

ибрутиниба 20-200 мг/мл; консерванта на основе бензилового спирта 2,5-25 мг/мл; суспендирующего средства 2-24 мг/мл; необязательно смачивающего средства, например, 0,5-10 мг/мл; необязательно буферов, например, 0,5-10 мг/мл; необязательно подсластителя, например, 0,1-5 мг/мл; и необязательно регулирующих pH средств (в достаточном количестве);

ибрутиниба 40-100 мг/мл; консерванта на основе бензилового спирта 5-15 мг/мл; суспендирующего средства 6-18 мг/мл; необязательно смачивающего средства, например, 1-5 мг/мл; необязательно буферов, например, 1-3 мг/мл; необязательно подсластителя, например, 0,2-2 мг/мл; и необязательно регулирующих pH средств (в достаточном количестве); или

ибрутиниба 60-80 мг/мл; консерванта на основе бензилового спирта 8-12 мг/мл; суспендирующего средства 10-14 мг/мл; необязательно смачивающего средства, например, 2-3 мг/мл; необязательно буферов, например, 1,5-2,5 мг/мл; необязательно подсластителя, например, 0,5-1,5 мг/мл; и необязательно регулирующих pH средств (в достаточном количестве).

В некоторых вариантах осуществления составы по настоящему изобретению будут иметь указанные компоненты (например, как описано в аспектах настоящего изобретения выше), например:

суспендирующее средство представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, имеющуюся на рынке по торговым наименованием Avicel®, например, Avicel® RC-591);

смачивающее средство представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC);

буфер представляет собой лимонную кислоту•H₂O и/или фосфат, такой как гидрофосфат натрия (например, смесь обоих в соотношении, описанном в данном документе);

подсластитель представляет собой сукралозу; и/или

регулирующие pH средства представляют собой NaOH и HCl.

И, следовательно, в определенных аспектах настоящего изобретения включены следующие составы по настоящему изобретению:

ибрутиниба 60-80 мг/мл;

консерванта на основе бензилового спирта 8-12 мг/мл,

смеси микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, Avicel®) 10-14 мг/мл;

необязательно гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) 2-3 мг/мл;

необязательно лимонной кислоты•H₂O и/или фосфата, такого как гидрофосфат натрия, 1,5-2,5 мг/мл;

необязательно сукралозы 0,5-1,5 мг/мл;

и необязательно NaOH и/или HCl (достаточное количество) для регулирования pH.

В одном варианте осуществления составы по настоящему изобретению также

содержат смачивающее средство (например, НРМС; например, в количествах, описанных в данном документе). В одном варианте осуществления составы также содержат буферы (например, лимонную кислоту•H₂O и/или гидрофосфат натрия; например, в количествах, описанных в данном документе). В одном варианте осуществления составы также содержат подсластитель (например, сукралозу; например, в количествах, упомянутых в данном документе). В одном варианте осуществления NaOH и/или HCl добавляют в составы по настоящему изобретению для регулирования pH. Значение pH может находиться в любом подходящем диапазоне, который обеспечивает (или сохраняет) адекватный срок годности состава, что особенно важно для суспензий и является ключевой причиной важности выбора консерванта. Для достижения требуемого значения pH может быть предпринята соответствующая регулировка, например, с помощью NaOH и/или HCl. В одном аспекте pH состава/суспензии по настоящему изобретению составляет от приблизительно pH 3 до pH 9, но в дополнительном варианте осуществления pH составляет от приблизительно pH 4 до pH 8 (например, от приблизительно pH 5 до pH 7, например, от приблизительно pH 5,5 до pH 6,5). В одном аспекте pH составов/суспензий, описанных в данном документе, доводят до приблизительно pH 6.

В данном документе указано, что ключевым аспектом настоящего изобретения является присутствие бензилового спирта в качестве консерванта. Это связано с тем, что, как описано в данном документе, в том числе в примерах и проведенном тестировании, бензиловый спирт был наиболее подходящим консервантом. Например, совместная кристаллизация с API (ибрутинибом) в исключительных случаях не наблюдалась.

Составы/суспензии по настоящему изобретению являются такими, в которых распределение частиц по размеру (PSD) остается в пределах определенных пороговых значений. Составы/суспензии по настоящему изобретению также могут быть выгодными по сравнению с другими с учетом того, что PSD остается в пределах определенного порогового значения с течением времени и при определенных стрессовых условиях (например, температуре и других различных условиях хранения).

В одном варианте осуществления подходящее перемешивание используют в способе получения суспензии, описанной в данном документе, чтобы гарантировать, что API (ибрутиниб) равномерно диспергирован в фармацевтически приемлемом носителе (например, в очищенной воде). Под равномерным распределением авторы настоящего изобретения подразумевают, что частицы API (т. е. частицы ибрутиниба) диспергированы или распределены/распространены в носителе (например, воде) суспензии, например, после встряхивания (или легкого встряхивания), поскольку без встряхивания суспензия может иметь гелеобразную текстуру. В результате это приводит к тому, что любые равные части носителя (например, воды) содержат приблизительно равные количества частиц API (ибрутиниба) (по весу), под которыми авторы настоящего изобретения подразумевают отклонение в пределах $\pm 25\%$, предпочтительно $\pm 15\%$ и в особенности $\pm 10\%$ (или меньше, например, в пределах $\pm 5\%$). Следовательно, если 700 мг ибрутиниба диспергируют в 10 мл воды, то каждая часть, составляющая 2,5 мл воды (при разделении), должна содержать

приблизительно 175 мг ибрутиниба, но при возможном отклонении $\pm 25\%$ (т. е. $\pm 43,75$ мг), предпочтительно $\pm 15\%$ (т. е. $\pm 26,25$ мг) и в особенности $\pm 10\%$ (т. е. $\pm 17,5$ мг), при этом наиболее предпочтительно отклонение будет составлять $\pm 5\%$ (т. е. $\pm 8,75$ мг). Следовательно, суспензия является физически по сути равномерной или однородной по всему объему носителя (например, водной среды), в который она помещена (после времени, необходимого для диспергирования; см. выше, например, путем перемешивания). Может случиться так, что чем больше объем воды на мг активного ингредиента, тем меньше будет отклонение в отношении диспергирования.

Составы по настоящему изобретению также могут содержать активный ингредиент (API), т. е. ибрутиниб, имеющий определенный размер частиц для достижения определенного распределения частиц по размеру (PSD). Например, d_v^{50} составляет в одном варианте осуществления менее 100 мкм, например, менее 25 мкм.

Кроме того, в контексте настоящего изобретения в некоторых вариантах осуществления:

- d_v^{10} составляет менее 5 мкм (предпочтительно менее 2 мкм, например, менее 1,5 мкм, например, около 1,0 или 1,1 мкм (или даже меньше));

- d_v^{50} составляет менее 10 мкм (предпочтительно менее 8 мкм, например, менее 6 мкм, например, около 4-5 мкм (или даже меньше));

- d_v^{90} составляет менее 20 мкм (предпочтительно менее 15 мкм, например, менее 10 мкм, например, около 8-9 мкм (или даже меньше)).

Используемый в данном документе термин d^{50} (или d_v^{50}) имеет общепринятое значение, известное специалисту в данной области, и его можно измерять с помощью известных в данной области техник методик измерения размера частиц, таких как, например, седиментационное проточное фракционирование в силовом поле, фотон-корреляционная спектроскопия, лазерная дифракция или центрифугирование на дисковой центрифуге. Упомянутый в данном документе d_v^{50} может быть связан с объемными распределениями частиц. В таком случае под " d_v^{50} 5 мкм" подразумевается, что по меньшей мере 50% объема частиц характеризуется размером частиц, составляющим менее 5 мкм. То же самое относится к другим указанным размерам частиц, а d_v^{10} и d_v^{90} характеризуются аналогичными значениями. Обычно объемное и весовое распределение дают одинаковую или примерно одинаковую величину для среднего размера частиц.

В контексте по настоящему изобретению составы (например, суспензии) по настоящему изобретению, описанные в данном документе, могут обладать преимуществом, заключающимся в том, что распределение частиц по размеру (PSD) остается оптимальным, что, таким образом, не влияет на качество продукта.

Следует понимать, что существует совпадение между добавками (вспомогательными веществами/разбавителями и т. д.), используемыми в составах (например, в суспензиях), описанных в данном документе, поскольку данные добавки часто по-разному классифицируются различными специалистами в данной области или обычно применяются для любой из нескольких различных функций. Таким образом,

добавки, упомянутые в данном документе, следует рассматривать как исключительно иллюстративные и не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в составы, описанные в данном документе. Количества таких добавок могут быть легко определены специалистом в данной области техники в соответствии с необходимыми определенными свойствами.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или состава, описанных в данном документе.

В другом аспекте представлен способ лечения гематологической злокачественной опухоли у пациента, нуждающегося в таком лечении, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или состава, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточное пролиферативное нарушение. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное пролиферативное нарушение представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому или хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль, выбранную из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому или лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому/макроглобулинемию Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмочеточную миелому, плазмочитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, мантийноклеточную лимфому, медиастинальную (тимусную) В-крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому Беркитта/лейкоз или лимфогранулематоз.

В другом аспекте представлен способ получения фармацевтической композиции или состава (например, описанных в данном документе), содержащих ибрутиниб, при этом способ получения предусматривает объединение компонентов композиции/состава друг с другом. В одном аспекте необходимый консервант, который представляет собой бензиловый спирт, добавляют первым, а затем другие компоненты композиции/состава по настоящему изобретению (например, носитель, ибрутиниб и суспендирующее средство и т. д.), а в дополнительном конкретном аспекте композиция/состав могут быть получены, как описано в примерах ниже.

В другом аспекте в данном документе представлены способы лечения пациента посредством введения описанных в данном документе составов (например, суспензий), содержащих соединение 1.

Другие цели, признаки и преимущества способов и композиций/составов, описанных в данном документе, станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры при указании конкретных вариантов осуществления приведены только для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего описания станут очевидными специалистам в данной области техники из данного подробного описания. Заголовки разделов, применяемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описанный в данном документе объект настоящего изобретения. Все документы или части документов, упомянутые в заявке, включающие без ограничения патенты, патентные заявки, статьи, книги, руководства и учебники, специально включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для любых целей.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации и патентные заявки, указанные в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки до применимой и уместной степени.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения рака, например, В-клеточных пролиферативных нарушений, которые включают без ограничения диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому/макроглобулинемию Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, мантийноклеточную лимфому, медиастинальную (тимусную) В-крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому Беркитта/лейкоз и лимфогранулематоз.

Гематологические злокачественные опухоли

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения гематологической злокачественной опухоли у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому

(SLL), CLL высокой степени риска или лимфому, не являющуюся CLL/SLL. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому (MM), лимфому маргинальной зоны, лимфому Беркитта, неберкиттскую В-клеточную лимфому с высокой степенью злокачественности или экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый или хронический миелогенный (или миелоидный) лейкоз, миелодиспластический синдром, острый лимфобластный лейкоз или первичный В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мантийноклеточную лимфому (MCL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) ABC-подтипа. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) GCB-подтипа. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому (MM). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому (FL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой трансформированную фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому маргинальной зоны.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную неходжкинскую лимфому (NHL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), рецидивирующую или резистентную мантийноклеточную лимфому (MCL), рецидивирующую или резистентную фолликулярную лимфому (FL), рецидивирующую или резистентную CLL, рецидивирующую или резистентную SLL, рецидивирующую или резистентную множественную миелому, рецидивирующую или резистентную макроглобулинемию Вальденстрема, рецидивирующую или резистентную множественную миелому (MM), рецидивирующую или резистентную лимфому

маргинальной зоны, рецидивирующую или резистентную лимфому Беркитта, рецидивирующую или резистентную неберкиттскую В-клеточную лимфому с высокой степенью злокачественности, рецидивирующую или резистентную экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующий или резистентный острый или хронический миелогенный (или миелоидный) лейкоз, рецидивирующий или резистентный миелодиспластический синдром, рецидивирующий или резистентный острый лимфобластный лейкоз или рецидивирующий или резистентный первичный В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующий или резистентный хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную мантийноклеточную лимфому (MCL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) ABC-подтипа. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) GCB-подтипа. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную множественную миелому (MM). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную лимфому Беркитта. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную фолликулярную лимфому (FL).

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая классифицируется как обладающая высокой степенью риска. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL с высокой степенью риска или SLL с высокой степенью риска.

В-клеточные лимфопролиферативные нарушения (BCLD) представляют собой новообразования крови и охватывают, помимо прочего, неходжкинскую лимфому, множественную миелому и лейкоз. BCLD могут возникать либо в лимфатических тканях (как в случае лимфомы), либо в костном мозге (как в случае лейкоза и миеломы), и все они связаны с неконтролируемым ростом лимфоцитов или лейкоцитов. Существует множество подтипов BCLD, например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и

неходжкинская лимфома (NHL). Ход заболевания и лечение BCLD зависят от подтипа BCLD; однако, даже в пределах каждого подтипа клиническая картина, морфологический вид и ответ на терапию являются гетерогенными.

Злокачественные лимфомы представляют собой неопластические трансформации клеток, которые находятся преимущественно в лимфоидных тканях. Две группы злокачественных лимфом представляют собой лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому (NHL). Оба типа лимфомы проникают в ретикулоэндотелиальные ткани. Однако они отличаются происхождением опухолевой клетки, локализацией заболевания, наличием системных симптомов и ответом на лечение (Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (an approved publication of the American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003).

Неходжкинские лимфомы

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения неходжкинской лимфомы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1.

Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения рецидивирующей или резистентной неходжкинской лимфомы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в данном документе состава, содержащего соединение 1. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую или резистентную диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), рецидивирующую или резистентную мантийноклеточную лимфому, рецидивирующую или резистентную фолликулярную лимфому или рецидивирующей или резистентный CLL.

Неходжкинские лимфомы (NHL) представляют собой обширную группу злокачественных опухолей, которые являются преимущественно В-клеточного происхождения. NHL может развиваться в любых органах, связанных с лимфатической системой, таких как селезенка, лимфатические узлы или миндалины, и может возникать в любом возрасте. Для NHL часто характерны увеличенные лимфатические узлы, лихорадка и потеря веса. NHL классифицируют как либо В-клеточную, либо Т-клеточную NHL. Лимфомы, связанные с лимфопролиферативными нарушениями после трансплантации костного мозга или стволовых клеток, являются обычно В-клеточными NHL. По схеме рабочей классификации для клинического использования NHL была разделена на категории с низкой, средней и высокой степенью злокачественности в соответствии с их течением болезни (см. "The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49(1982):2112-2135). Лимфомы с низкой степенью злокачественности являются медленно растущими с медианой выживаемости от 5 до 10 лет (Horning and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475). Хотя химиотерапия может вызывать ремиссии большинства медленно растущих лимфом, случаи излечения являются редкими, и

большинство пациентов по происшествии времени переносят рецидив с необходимостью дополнительной терапии. Лимфомы со средней и высокой степенью злокачественности являются более агрессивными опухолями, но у них больший шанс на излечение с помощью химиотерапии. Однако значительная часть этих пациентов будут переносить рецидив и нуждаться в дополнительном лечении.

Неограничивающий перечень В-клеточной NHL включает лимфому Беркитта (например, эндемическую лимфому Беркитта и спорадическую лимфому Беркитта), В-клеточную лимфому кожи, лимфому кожи маргинальной зоны (MZL), диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL), диффузную смешанную мелко- и крупноклеточную лимфому, диффузную мелкоклеточную с расщепленными ядрами, диффузную мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, фолликулярную лимфому, фолликулярную мелкоклеточную с расщепленными ядрами (степень 1), смешанную фолликулярную мелкоклеточную с расщепленными ядрами и крупноклеточную (степень 2), фолликулярную крупноклеточную (степень 3), интраваскулярную В-крупноклеточную лимфому, интраваскулярный лимфоматоз, крупноклеточную иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому (LCL), лимфобластную лимфому, MALT-лимфому, мантийноклеточную лимфому (MCL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, первичную В-лимфобластную лимфому, мантийноклеточную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфому, представляющую собой экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, В-клеточную лимфому маргинальной зоны селезенки, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрема и первичную лимфому центральной нервной системы (CNS). Дополнительные неходжкинские лимфомы рассматриваются в объеме настоящего изобретения и очевидны для специалистов в данной области техники.

DLBCL

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения DLBCL у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной DLBCL у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Используемый в данном документе термин "диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)" относится к новообразованию, происходящему из В-лимфоцитов

герминативного центра, характеризующемуся диффузным характером роста и средне-высоким индексом пролиферации. DLBCL представляют примерно 30% всех лимфом и могут присутствовать в нескольких морфологических вариантах, включающих центробластические, иммунобластные, богатые на Т-клетки/гистиоциты, анапластические и плазмобластические подтипы. В генетических тестах было показано, что существуют различные подтипы DLBCL. Похоже, что такие подтипы имеют различные перспективы (прогнозы) и ответы на лечение. DLBCL может поражать любую возрастную группу, но чаще всего возникает у престарелых людей (средний возраст составляет более чем 60 лет).

В данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы активированного В-клеточного подтипа (ABC-DLBCL), у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму ибрутиниба в количестве от 100 мг/сутки, до не более 1000 мг/сутки включительно. Предполагается, что ABC-подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ABC-DLBCL) происходит из В-клеток после герминативного центра, которые подавляются во время плазматической дифференциации. ABC-подтип DLBCL (ABC-DLBCL) составляет приблизительно 30% всех диагнозов DLBCL. Считается, что он представляет собой наименее поддающийся лечению из молекулярных подтипов DLBCL и, соответственно, у пациентов с диагнозом ABC-DLBCL, как правило, демонстрируются значительно пониженные коэффициенты выживаемости по сравнению с индивидуумами с другими типами DLBCL. ABC-DLBCL чаще всего связана с хромосомными транслокациями, дерегулирующими главный регулятор герминативного центра BCL6, и с мутациями, деактивирующими ген PRDM1, который кодирует транскрипционный репрессор, необходимый для дифференциации плазматической клетки.

Фолликулярная лимфома

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения фолликулярной лимфомы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной фолликулярной лимфомы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Используемый в данном документе термин "фолликулярная лимфома" относится к любому из нескольких типов неходжкинской лимфомы, в которых лимфоматозные клетки группируются в узелки или фолликулы. Термин "фолликулярный" применяют, поскольку клетки, как правило, растут в лимфатических узлах по круговой или узловой структуре. Средний возраст людей с данной лимфомой составляет приблизительно 60 лет.

CLL/SLL

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения CLL или SLL у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной CLL или SLL у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Хронический лимфоцитарный лейкоз и мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL) обычно считаются одним и тем же заболеванием с немного различными проявлениями. По месту, где собираются раковые клетки, определяют, называется ли это CLL или SLL. В случае, если раковые клетки преимущественно находятся в лимфатических узлах, структурах лимфатической системы (системы, состоящей преимущественно из мелких сосудов, расположенных по всему организму), по форме напоминающих лимскую фасоль, он называется SLL. SLL составляет от приблизительно 5% до 10% всех лимфом. В случае, если большая часть раковых клеток находится в кровотоке и костном мозге, он называется CLL.

Как CLL, так и SLL являются медленно растущими заболеваниями, хотя CLL, который намного более распространен, имеет тенденцию к более медленному росту. CLL и SLL лечат одинаковым способом. Они обычно не считаются излечимыми при стандартном лечении, но в зависимости от стадии и скорости роста заболевания большинство пациентов живут дольше 10 лет. Время от времени такие медленно растущие лимфомы могут превращаться в более агрессивный тип лимфомы.

Хронический лимфоидный лейкоз (CLL) является наиболее распространенным типом лейкоза. По оценкам, 100760 человек в Соединенных Штатах живут с CLL или находятся в состоянии ремиссии CLL. Большинство (>75%) людей, которым впервые диагностировали CLL, находятся в возрасте старше 50 лет. В настоящее время лечение CLL сосредоточено на контроле заболевания и его симптомов, а не на прямом лечении. Лечение CLL проводят посредством химиотерапии, радиотерапии, биологической терапии или трансплантации костного мозга. Лечение симптомов иногда проводят хирургическим путем (спленэктомия увеличенной селезенки) или посредством радиотерапии ("циторедукция" опухших лимфатических узлов). Хотя CLL в большинстве случаев прогрессирует медленно, в целом считается, что он неизлечим. Определенные формы CLL классифицируются как обладающие высокой степенью риска. Используемое в данном документе выражение "CLL с высокой степенью риска" означает CLL, характеризующийся по меньшей мере одним из следующего: 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) немутировавший IgVH вместе с ZAP-70+ и/или CD38+; или 4) трисомия 12.

Лечение CLL, как правило, назначают, если клинические симптомы или анализ крови пациента указывают на то, что болезнь прогрессировала до такой степени, что она

может повлиять на качество жизни пациента.

Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL) является очень подобной CLL, описанному выше, и также представляет собой рак В-клеток. При SLL аномальные лимфоциты в основном влияют на лимфатические узлы. Однако при CLL аномальные клетки в основном влияют на кровь и костный мозг. Селезенка может быть поражена при обоих условиях. SLL составляет приблизительно 1 из 25 всех случаев неходжкинской лимфомы. Она может возникать в любое время от раннего взрослого возраста до престарелого возраста, но редко бывает в возрасте до 50 лет. Считается, что SLL является медленно растущей лимфомой. Это означает, что заболевание прогрессирует очень медленно, и пациенты, как правило, живут много лет после установления диагноза. Однако большинству пациентов ставят диагноз на поздней стадии заболевания, и хотя SLL хорошо реагирует на различные химиотерапевтические лекарственные средства, в целом считается, что она неизлечима. Хотя некоторые виды рака, как правило, чаще возникают у одного или другого пола, случаи возникновения и смерти в результате SLL равномерно распределены между мужчинами и женщинами. Средний возраст на момент установки диагноза составляет 60 лет.

Хотя SLL является медленно растущей, она является постоянно прогрессирующей. Обычный характер данного заболевания представляет собой один из высоких ответов на радиотерапию и/или химиотерапию с периодом ремиссии заболевания. Спустя месяцы или годы за этим следует неизбежный рецидив. Повторное лечение снова приводит к ответу, но болезнь снова будет рецидивировать. Это означает, что, хотя краткосрочный прогноз SLL является довольно хорошим, со временем у многих пациентов развиваются приводящие к смертельному исходу осложнения рецидивирующего заболевания. С учетом возраста индивидуумов, которым обычно диагностируют CLL и SLL, в уровне техники существует необходимость в простом и эффективном лечении заболевания с минимальными побочными эффектами, которые не мешают качеству жизни пациента. Настоящее изобретение удовлетворяет данную долговременную потребность из уровня техники.

Мантйноклеточная лимфома

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения мантйноклеточной лимфомы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной мантйноклеточной лимфомы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Используемый в данном документе термин "мантйноклеточная лимфома"

относится к подтипу В-клеточной лимфомы, возникающему из CD5-положительной, не подвергавшейся воздействию антигенов, В-клетки предгерминативного центра в мантийной зоне, которая окружает нормальные фолликулы герминативного центра. MCL-клетки обычно излишне экспрессируют циклин D1 за счет хромосомной транслокации t(11;14) в ДНК. Более конкретно, происходит транслокация t(11;14)(q13;q32). Только приблизительно 5% лимфом являются лимфомами данного типа. Размеры клеток составляют от небольших до средних. Чаще всего подвергаются поражению мужчины. Средний возраст пациентов составляет немного больше 60 лет. Лимфома обычно является обширной, когда ее диагностируют, с поражением лимфатических узлов, костного мозга и, очень часто, селезенки. Мантийноклеточная лимфома не является очень быстро растущей лимфомой, но тяжело поддается лечению.

В-клеточная лимфома маргинальной зоны

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Используемый в данном документе термин "В-клеточная лимфома маргинальной зоны" относится к группе связанных В-клеточных новообразований, которые поражают лимфоидные ткани в маргинальной зоне, неоднородной зоне снаружи фолликулярной мантийной зоны. Лимфомы маргинальной зоны составляют от приблизительно 5% до 10% лимфом. Клетки в таких лимфомах под микроскопом выглядят небольшими. Существует 3 основных типа лимфом маргинальной зоны, включающие экстранодальные В-клеточные лимфомы маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны и лимфому маргинальной зоны селезенки.

MALT

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения MALT у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной MALT у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Термин "лимфома из клеток краевой зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT)", используемый в данном документе, относится к экстранодальным проявлениям лимфом маргинальной зоны. Большинство MALT-лимфом характеризуются низкой степенью злокачественности, хотя меньшая часть либо обнаруживается на ранней стадии в виде неходжкинской лимфомы (NHL) со средней степенью злокачественности, либо развивается из форм с низкой степенью злокачественности. Большинство MALT-лимфом возникают в желудке, и примерно 70% MALT-лимфом желудка обусловлены инфекцией *Helicobacter pylori*. Были идентифицированы несколько цитогенетических аномалий, наиболее распространенной из которых является трисомия 3 или t(11;18). Многие из таких других MALT-лимфом также были связаны с инфекциями, вызванными бактериями или вирусами. Средний возраст пациентов с MALT-лимфомой составляет приблизительно 60 лет.

Узловая В-клеточная лимфома маргинальной зоны

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения узловой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной узловой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Термин "узловая В-клеточная лимфома маргинальной зоны" относится к медленно растущей В-клеточной лимфоме, которую обнаруживают в основном в лимфатических узлах. Заболевание является редким и составляет только 1% всех неходжкинских лимфом (NHL). Его чаще всего диагностируют у пожилых пациентов, при этом женщины более подвержены ему, чем мужчины. Заболевание классифицируют как лимфому маргинальной зоны, поскольку мутация происходит в В-клетках маргинальной зоны. За счет его локализации в лимфатических узлах, данное заболевание также классифицируют как узловое.

В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения В-клеточной лимфомы маргинальной зоны селезенки у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны селезенки у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии),

содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Термин "В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки" относится к конкретной В-мелкоклеточной лимфоме с низкой степенью злокачественности, которая включена в классификацию Всемирной организации здравоохранения. Характерными особенностями являются спленомегалия, умеренный лимфоцитоз с ворсинчатой морфологией, внутрисинусоидальный характер поражения различных органов, особенно костного мозга, и относительное медленно растущее течение заболевания. Прогрессирование опухоли с увеличением бластических форм и агрессивного поведения наблюдают у меньшей части пациентов. Молекулярные и цитогенетические исследования показали разнородные результаты, вероятно, из-за недостатка стандартизованных диагностических критериев.

Лимфома Беркитта

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения лимфомы Беркитта у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной лимфомы Беркитта у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Термин "лимфома Беркитта" относится к типу неходжкинской лимфомы (NHL), которая обычно поражает детей. Это крайне агрессивный тип В-клеточной лимфомы, которая зачастую возникает и поражает части тела, а не лимфатические узлы. Несмотря на свою быстро растущую природу, лимфома Беркитта часто является излечимой с помощью современных видов интенсивной терапии. Существует два основных типа лимфомы Беркитта - спорадическая и эндемическая разновидности.

Эндемическая лимфома Беркитта. Заболевание поражает детей намного больше, чем взрослых, и связано с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (EBV), в 95% случаев. Оно наблюдается в основном в экваториальной Африке, где приблизительно половина всех раковых заболеваний у детей является лимфомой Беркитта. Оно характерным образом имеет высокую вероятность поражения челюстной кости, достаточно отличительную черту, которая является редкой при спорадической лимфоме Беркитта. Оно также обычно поражает брюшную полость.

Спорадическая лимфома Беркитта. Тип лимфомы Беркитта, которая поражает остальную часть мира, в том числе Европу и Америку, является спорадическим типом. И здесь она в основном является заболеванием у детей. Связь между вирусом Эпштейна-Барр (EBV) не так сильна, как с эндемической разновидностью, хотя непосредственное

доказательство инфекции EBV присутствует у одного из пяти пациентов. Большим, чем поражение лимфатических узлов, является поражение брюшной полости, которая значительно поражена у более 90% детей. Поражение костного мозга более распространено, чем у спорадической разновидности.

Макроглобулинемия Вальденстрема

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной макроглобулинемии Вальденстрема у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Термин "макроглобулинемия Вальденстрема", также известный как лимфоплазмочитарная лимфома, представляет собой рак, поражающий клетки подтипа лейкоцитов, называемые лимфоцитами. Она характеризуется неконтролируемой клональной пролиферацией терминально дифференцированных В-лимфоцитов. Она также характеризуется клетками лимфомы, продуцирующими антитело, называемое иммуноглобулином М (IgM). IgM-антитела циркулируют в крови в больших количествах и вызывают сгущение жидкой части крови, подобно сиропу. Это может привести к снижению притока крови во многие органы, что может обуславливать проблемы со зрением (из-за плохой циркуляции в кровеносных сосудах в задней части глаз) и неврологические проблемы (такие как головная боль, головокружение и спутанность сознания), вызванные плохим кровотоком в мозге. Другие симптомы могут включать чувство усталости и слабости и склонность легко кровоточить. Лежащая в основе этиология не является полностью изученной, но был идентифицирован ряд факторов риска, включающих локус bр21.3 на хромосоме 6. Существует 2-3-кратное увеличение риска развития WM у людей с анамнезом аутоиммунных заболеваний с аутоантителами и, в частности, высокие риски связаны с гепатитом, вирусом иммунодефицита человека и риккетсиозом.

Множественная миелома

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения миеломы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующей или резистентной миеломы у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии),

содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Множественная миелома, также известная как ММ, миелома, плазмоклеточная миелома или болезнь Калера (названная в честь Отто Калера) представляет собой рак лейкоцитов, известных как плазмциты. Как тип В-клеток, плазмциты являются важной частью иммунной системы, ответственной за производство антител у людей и других позвоночных. Они производятся в костном мозге и перемещаются по лимфатической системе.

Лейкоз

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения лейкоза у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. Дополнительно в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения рецидивирующего или резистентного лейкоза у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего терапевтически эффективное количество соединения 1 (или введение терапевтически эффективного количества состава, описанного в данном документе).

Лейкоз представляет собой рак крови или костного мозга, характеризующийся аномальным увеличением клеток крови, как правило, лейкоцитов (белых клеток крови). Лейкоз является общим термином, охватывающим ряд заболеваний. В первую очередь их делят на острые и хронические формы. (i) Острый лейкоз характеризуется быстрым увеличением числа незрелых клеток крови. Данное скопление делает невозможным продуцирование костным мозгом здоровых клеток крови. При остром лейкозе требуется немедленное лечение из-за быстрого прогрессирования и накопления злокачественных клеток, которые затем попадают в кровоток и распространяются на другие органы тела. Острые формы лейкоза являются наиболее распространенными формами лейкоза у детей. (ii) Хронический лейкоз отличается чрезмерным накоплением относительно зрелых, но тем не менее аномальных лейкоцитов. Как правило, клетки, развитие которых занимает месяцы или годы, продуцируются с гораздо большей скоростью, чем нормальные клетки, что приводит к появлению многих аномальных лейкоцитов в крови. Хронический лейкоз чаще встречается у пожилых людей, но теоретически может возникать в любой возрастной группе. Дополнительно, заболевания подразделяются в зависимости от того, какой тип клеток крови поражен. В соответствии с данным разделением лейкозы делят на лимфобластные, или лимфоцитарные, лейкозы и миелоидные, или миелогенные, лейкозы. (i) При лимфобластных, или лимфоцитарных, лейкозах раковые изменения происходят в типах клеток костного мозга, которые обычно развиваются с образованием лимфоцитов, которые являются клетками иммунной системы, борющимися с инфекциями. (ii) При миелоидных, или миелогенных, лейкозах раковые изменения происходят в типах клеток костного мозга, которые обычно развиваются с образованием эритроцитов, некоторых

других типов лейкоцитов и тромбоцитов.

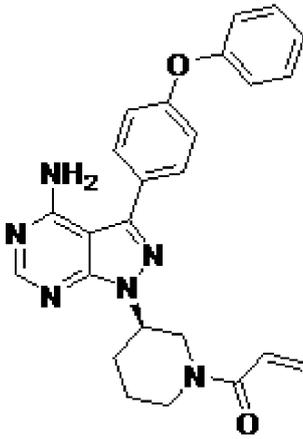
В этих основных категориях существует несколько подкатегорий, включающих без ограничения острый лимфобластный лейкоз (ALL), первичный В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (первичный В-ALL; также называемый первичным В-лимфобластным лейкозом), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML) и волосатоклеточный лейкоз (HCL). Соответственно, в данном документе в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения острого лимфобластного лейкоза (ALL), первичного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (первичного В-ALL; также называемого первичным В-лимфобластным лейкозом), острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML) или волосатоклеточного лейкоза (HCL) у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму некоторого количества описанного в данном документе состава, содержащего соединение 1. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой рецидивирующий или резистентный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой рецидивирующий или резистентный острый лимфобластный лейкоз (ALL), рецидивирующий или резистентный первичный В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (первичный В-ALL; также называемый первичным В-лимфобластным лейкозом), рецидивирующий или резистентный острый миелогенный лейкоз (AML), рецидивирующий или резистентный хронический миелогенный лейкоз (CML) или рецидивирующий или резистентный волосатоклеточный лейкоз (HCL).

Известны симптомы, диагностические тесты и прогностические тесты для каждого из вышеупомянутых состояний. См., например, *Harrison's Principles of Internal Medicine*[®], "16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), *Cytojournal* 3(24) и систему классификации "Revised European American Lymphoma" (REAL) (см., например, сайт, поддерживаемый Национальным институтом рака).

Ряд животных моделей является применимым для установления диапазона терапевтически эффективных доз соединения 1 (или описываемых в данном документе составов, содержащих соединение 1) для лечения любого из вышеуказанных заболеваний.

Соединение 1 и его фармацевтически приемлемые соли

"Соединение 1", или "1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он", или "1-((3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он", или "2-пропен-1-он-1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил", или ибрутиниб, или любое другое подходящее название относится к соединению со следующей структурой:



Широкое разнообразие фармацевтически приемлемых солей образуется из соединения 1 и включает:

- соли присоединения кислоты, образованные посредством осуществления реакции соединения 1 с органической кислотой, которая включает алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты, аминокислоты и т. д., и включает, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п.;

- соли присоединения кислоты, образованные посредством осуществления реакции соединения 1 с неорганической кислотой, которая включает хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, йодистоводородную кислоту, фтористоводородную кислоту, фосфористую кислоту и т. п.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" по отношению к соединению 1, ибрутинибу, относится к соли соединения 1, которая не вызывает значительного раздражения у млекопитающего, которому его вводят, и не подавляет в значительной степени биологическую активность и свойства соединения.

Следует понимать, что упоминание фармацевтически приемлемой соли включает формы присоединения растворителя (сольваты). Сольваты предусматривают либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются при образовании или выделении продукта с помощью фармацевтически приемлемых растворителей, таких как вода, этанол, метанол, простой метил-трет-бутиловый эфир (МТВЕ), простой диизопропиловый эфир (DIPE), этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (МИБК), метилэтилкетон (МЕК), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и т. п. В одном аспекте сольваты образованы с применением без

ограничения растворителя(растворителей) 3 класса. Категории растворителей определены в, например, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (ноябрь 2005 г.). Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. В некоторых вариантах осуществления сольваты соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемые соли для удобства получены или образованы при осуществлении способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления сольваты соединения 1 (ибрутиниба) являются безводными. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемые соли находятся в несольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемые соли находятся в несольватированной форме и являются безводными.

В еще других вариантах соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемая соль получены в различных формах, включающих без ограничения аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы и формы наночастиц. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными и безводными. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемая соль являются кристаллическими. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 (ибрутиниб) или его фармацевтически приемлемая соль являются кристаллическими и безводными.

В некоторых вариантах осуществления соединения 1 (ибрутиниб) получают, как указано в патенте США № 7514444.

Определенная терминология

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно приняты среди специалистов в данной области техники, к которой относится заявленный объект настоящего изобретения. Следует понимать, что вышеуказанное общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают ни один предмет настоящего изобретения. В данной заявке использование формы единственного числа включает множественное число, если конкретно не указано иное. Следует отметить, что применяемая в данном описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает объекты во множественном числе, если в контексте явно не указано иное. В данной заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, применение термина "включающий", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включены", не является ограничивающим.

Заголовки разделов, применяемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие описанный

в данном документе объект настоящего изобретения. Все документы или части документов, упомянутые в заявке, включающие без ограничения патенты, патентные заявки, статьи, книги, руководства и учебники, специально включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для любых целей.

Термин "приблизительно" при использовании перед числовым значением указывает, что значение может варьироваться в разумных пределах, например, в пределах $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 1\%$ от указанного значения.

Используемый в данном документе термин "содержащий" означает, что композиции/составы, способы и т. д. включают в себя перечисленные элементы, но не исключают другие. «Состоящий в основном из» при использовании для определения композиций/составов и способов будет означать исключение других элементов, каким-либо образом существенно влияющих на комбинацию для предполагаемого применения, но не исключение элементов, которые не оказывают существенного влияния на характеристику(характеристики) композиций/составов или способов. "Состоящий из" будет означать исключение элементов, не указанных конкретно. Варианты осуществления, определенные каждым из таких переходных терминов, входят в объем настоящего изобретения.

Термин "приемлемый" или "фармацевтически приемлемый", используемый по отношению к составу, композиции или ингредиенту, означает отсутствие их постоянного пагубного воздействия на общее состояние здоровья подлежащего лечению субъекта или отсутствие подавления ими биологической активности или свойств соединения, и что они являются относительно нетоксичными.

Используемое в данном документе "уменьшение интенсивности проявления" симптомов определенного заболевания, нарушения или состояния путем введения определенного соединения или фармацевтической композиции/состава относится к любому уменьшению степени тяжести, к замедлению возникновения, к замедлению прогрессирования или к сокращению продолжительности, постоянным либо временным, продолжительным либо кратковременным, которые могут иметь отношение к введению соединения или композиции/состава или быть связанными с введением соединения или композиции/состава.

"Биологическая доступность" относится к процентной доле дозированного соединения 1, которое доставляют в общий кровоток животного или человека, подлежащих изучению. Доступную концентрацию ($AUC_{(0-\infty)}$) лекарственного средства при введении внутривенно обычно определяют как $100\% * \text{биологическая доступность (F\%)}$. «Пероральная биологическая доступность» относится к степени, в которой соединение 1 абсорбируется в общий кровоток, если фармацевтическую композицию/состав принимают перорально, по сравнению с внутривенной инъекцией. В одном аспекте настоящего изобретения составы/композиции, описанные в данном документе, как предполагается, обладают подходящей биодоступностью.

"Концентрация в плазме крови" относится к концентрации соединения 1 в

компоненте плазмы крови субъекта. Следует понимать, что концентрация соединения 1 в плазме может значительно варьироваться у субъектов за счет изменчивости по отношению к метаболизму и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими средствами. В соответствии с одним вариантом осуществления, раскрытом в данном документе, концентрация соединения 1 в плазме крови может варьировать от субъекта к субъекту. Аналогично, такие значения, как максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) или время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{\max}), или общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени ($AUC_{(0-\infty)}$) может варьировать от субъекта к субъекту. За счет данной изменчивости количество, необходимое для составления "терапевтически эффективного количества" соединения 1 или описанных в данном документе составов/композиций, содержащих соединение 1, может варьировать от субъекта к субъекту. Кроме того, составы/композиции, описанные в данном документе, могут характеризоваться более низкой C_{\max} по сравнению с предыдущими, например, капсульными составами, из-за процесса абсорбции после введения. Затруднительным является получение суспензий ибрутиниба, которые обладают как фармацевтически приемлемыми свойствами, так и необходимыми РК-свойствами, такими как высокое, соизмеримое или достаточное значение C_{\max} .

Термин "тирозинкиназа Брутона", используемый в данном документе, относится к тирозинкиназе Брутона, полученной от *Homo sapiens*, раскрытой, например, в патенте США № 6326469 (номер доступа в GenBank NP_000052).

Подразумевается, что термины "совместное введение" или тому подобные, используемые в данном документе, охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и они предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводят одним и тем же или другим путем введения или в одно и то же или разное время.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемые в данном документе, относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащих введению, которые будут облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое благоприятное изменение биологической системы. Например, "эффективным количеством" для терапевтических применений является количество состава, включающего в себя соединение, раскрываемое в данном документе, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов. Соответствующее "эффективное количество" в каждом отдельном случае может быть определено с применением методики, такой как исследование с увеличением дозы. Термин "терапевтически эффективное количество" включает, например, профилактически эффективное количество. "Эффективным количеством" соединения, раскрытого в данном

документе, является количество, эффективное для достижения необходимого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов. Следует понимать, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" может варьироваться от субъекта к субъекту за счет изменения в метаболизме соединения 1, возраста, веса, общего состояния субъекта, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, и оценки лечащего врача. Исключительно в качестве примера, терапевтически эффективные количества могут быть определены путем обычного экспериментирования, включающего без ограничения клиническое испытание с повышением дозы.

Термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибитор" киназы, используемые в данном документе, относятся к ингибированию ферментативной активности фосфотрансферазы.

Термин "необратимый ингибитор", используемый в данном документе, относится к соединению, которое при контакте с целевым белком (например, киназой) обуславливает образование новой ковалентной связи с белком или внутри него, в результате чего одна или более биологических активностей целевого белка (например, активность фосфотрансферазы) уменьшаются или подавляются независимо от последующего присутствия или отсутствия необратимого ингибитора.

Термин "профилактически эффективное количество", используемый в данном документе, относится к количеству состава, применяемого по отношению к пациенту, которое будет облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания, состояния или нарушения, подлежащих лечению. В таких профилактических применениях такие количества могут зависеть от состояния здоровья пациента, веса и т. п. Считается, что специалистам в данной области хорошо известно определение таких терапевтически эффективных количеств путем обычного экспериментирования (включая без ограничения клиническое испытание с повышением дозы).

Термины "индивидуум", "субъект" или "пациент", используемые в данном документе, относятся к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Исключительно в качестве примера, субъект может быть без ограничения млекопитающим, в том числе без ограничения человеком.

Используемый в данном документе IC_{50} относится к количеству, концентрации или дозе конкретного тестируемого соединения, которое обеспечивает 50% ингибирования максимального ответа, такого как ингибирование V_{tk} , в анализе, в котором измеряют такой ответ.

Используемый в данном документе EC_{50} относится к дозе, концентрации или количеству конкретного тестируемого соединения, которое вызывает зависимый от дозы ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который вызван, спровоцирован или потенцирован конкретным тестируемым соединением.

Фармацевтические композиции/составы

Как используется в данном документе, фармацевтический состав (например,

суспензия) относится к смеси соединения 1 с другими химическими компонентами, описанными в данном документе, такими как носители, разбавители, суспендирующие средства и/или вспомогательные вещества (в соответствующих случаях). Фармацевтический состав облегчает введение соединения млекопитающему. Соединения можно применять по отдельности или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

Целью настоящего изобретения является обеспечение составов с достаточной биодоступностью (например, с предпочтительной биодоступностью по сравнению с таковой у капсулы, уже одобренной FDA). Следовательно, в одном аспекте представлен состав (например, суспензия), описанный в данном документе, в котором:

- GMR (среднее геометрическое соотношение) может варьировать от 75% до 95% (например, от 80 до 85%) для C_{\max} ;

- GMR для $AUC_{\text{конечн.}}$ может варьировать от 85% до 110% (например, от 85 до 100% или от 85 до 95%); и/или

- GMR для $AUC_{\text{бесконечн.}}$ (или AUC_{∞}) может варьировать от 80% до 105% (например, от 85 до 95%).

Такие признаки, касающиеся доступной концентрации, могут составлять часть любого из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

Следует понимать, что существует совпадение между добавками, используемыми в составах, описанных в данном документе (например, как между суспендирующим средством и смачивающим средством). Таким образом, добавки (или компоненты композиции/состава), упомянутые в данном документе, следует рассматривать как исключительно иллюстративные и не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в композиции или составы, описанные в данном документе. Количества таких добавок могут быть легко определены специалистом в данной области техники в соответствии с необходимыми определенными свойствами.

Схемы дозирования и лечения

Нижеприведенные режимы введения дозы и лечения относятся к количеству соединения 1, и поэтому в контексте настоящего изобретения количества могут быть соответствующим образом экстраполированы для применения к количеству соединения 1 в составах (например, суспензиях), описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят млекопитающему, составляет от 300 мг/сутки, до 1000 мг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят млекопитающему, составляет от 420 мг/сутки, до 840 мг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят млекопитающему, составляет приблизительно 420 мг/сутки, приблизительно 560 мг/сутки или приблизительно 840 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят млекопитающему, составляет приблизительно 420 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят

млекопитающему, составляет приблизительно 560 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-24} соединения 1 составляет от приблизительно 150 до приблизительно 3500 нг*ч./мл. В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-24} соединения 1 составляет от приблизительно 500 до приблизительно 1100 нг*ч./мл. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят через сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой поддерживающую терапию.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят детской группе населения (например, людям возрастом до 18 лет), составляет половину упомянутого выше. Например, каждая доза может составлять от 30 до 140 мг, от 50 до 100 мг или от 60 до 80 мг, например, приблизительно 70 мг (вводимых в форме 1 мл суспензии, как описано в данном документе), а суточная доза для детской группы населения составляет от 150 мг/сутки до 500 мг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят в детской группе населения, составляет от 210 мг/сутки до 420 мг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят в детской группе населения, составляет приблизительно 210 мг/сутки, приблизительно 280 мг/сутки или приблизительно 420 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят млекопитающему, составляет приблизительно 210 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1, которое вводят млекопитающему, составляет приблизительно 280 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-24} соединения 1 составляет от приблизительно 150 до приблизительно 3500 нг*ч./мл. В некоторых вариантах осуществления AUC_{0-24} соединения 1 составляет от приблизительно 500 до приблизительно 1100 нг*ч./мл. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят через сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой поддерживающую терапию.

Составы, содержащие соединение 1, можно вводить с целью профилактического, терапевтического или поддерживающего лечения. В некоторых вариантах осуществления составы, содержащие соединение 1, вводят с целью терапевтических применений (например, вводят субъекту, у которого диагностирована гематологическая злокачественная опухоль). В некоторых вариантах осуществления составы, содержащие соединение 1, вводят с целью терапевтических применений (например, вводят субъекту, предрасположенному к гематологической злокачественной опухоли или, в ином случае,

подверженного риску ее развития). В некоторых вариантах осуществления составы, содержащие соединение 1, вводят пациенту, находящемуся в состоянии ремиссии, в качестве поддерживающей терапии.

В некоторых вариантах осуществления для педиатрической популяции количество соединения 1 составляет от 150 мг/сутки до 500 мг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет от 210 мг/сутки до 420 мг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет от 200 мг/сутки до 420 мг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет приблизительно 180 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет приблизительно 210 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет приблизительно 280 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет приблизительно 420 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления для педиатрической популяции количество соединения 1 составляет от 2 мг/кг/сутки до 13 мг/кг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет от 2,5 мг/кг/сутки до 8 мг/кг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет от 2,5 мг/кг/сутки до 6 мг/кг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет от 2,5 мг/кг/сутки до 4 мг/кг/сутки включительно. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет приблизительно 2,5 мг/кг/сутки. В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 составляет приблизительно 8 мг/кг/сутки.

Как описано в данном документе, составы по настоящему изобретению содержат фармацевтический носитель, такой как очищенная вода. Следовательно, дозы будут вводиться как объем суспензии. В случае, описанном в данном документе, если доза составляет 70 мг ибрутиниба, то количество носителя (например, очищенной воды) составляет 1 мл. Как указано в данном документе, суспензия может быть более разбавленной или более концентрированной, но в любом случае объем суспензии, необходимый для определенной дозы, будет определен предварительно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данном документе, включают в себя приблизительно 70 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления суспензию получают так, чтобы необходимая доза была доступна в предварительно определенном объеме (например, 1 мл) суспензии (получаемой с помощью шприца), и, таким образом, каждый 1 мл включает в себя приблизительно 70 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления в день вводят дозы 1, 2, 3, 4 или 5 мл суспензии, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в день вводят дозы 2, 3 или 4 мл суспензии, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в день вводят одну дозу суспензии, описанной в данном документе. В других вариантах осуществления дозы суспензии, описанной в данном документе, вводят несколько раз в день.

В некоторых вариантах осуществления состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят через день.

В некоторых вариантах осуществления состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления, состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или индивидуального выбора. В некоторых вариантах осуществления, состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят ежедневно до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или индивидуального выбора. В некоторых вариантах осуществления, состав (например, суспензию), описанный в данном документе, вводят через день до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или индивидуального выбора.

Фармацевтические композиции или составы, описанный в данном документе, могут иметь любую подходящую форму для однократного введения точных дозировок (например, в виде суспензии с помощью мерного шприца или в виде порошка для восстановления, включающего в себя предварительно приготовленные дозы в саше). Неограничивающими примерами являются порошки во флаконах или ампулах и составы/композиции водной суспензии, упакованные в неподдающиеся повторной герметизации контейнеры с однократной дозой. В качестве альтернативы могут использоваться поддающиеся повторной герметизации контейнеры с многократными дозами, и в таком случае характерным является включение консерванта в состав/композицию. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная лекарственная форма содержит 70 мг соединения 1 (и это может составлять 1 мл или другой подходящий предварительно определенный объем суспензии, описанной в данном документе). В некоторых вариантах осуществления индивидууму (например, ребенку) вводят 1 стандартную дозу (70 мг ибрутиниба, например, в виде 1 мл суспензии, описанной в данном документе) в день. В некоторых вариантах осуществления индивидууму (например, ребенку) вводят 2 стандартных дозы (140 мг ибрутиниба, например, в виде 2×1 мл суспензии, описанной в данном документе) в день. В некоторых вариантах осуществления индивидууму (например, ребенку) вводят 3 стандартных дозы (210 мг ибрутиниба) в день. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят 4 стандартных дозы (280 мг ибрутиниба) в день.

Вышеизложенные диапазоны являются только предположительными, поскольку число переменных относительно индивидуальной схемы лечения является большим, и значительные отклонения от таких рекомендуемых величин не являются редкостью.

Такие дозировки могут быть изменены в зависимости от числа переменных, без ограничения активности применяемого соединения, заболевания или состояния, подвергаемых лечению, способа введения, требований отдельного субъекта, тяжести заболевания или состояния, подвергаемых лечению, и решения практикующего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, в том числе без ограничения определения LD_{50} (дозы, летальной для 50% популяции) и ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Соотношение доз между токсичным и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . Соединения, проявляющие высокие значения терапевтического индекса, являются предпочтительными. Данные, полученные из анализов клеточной культуры и исследований на животных, могут использоваться в составлении диапазона доз для применения у человека. Доза таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с минимальной токсичностью. Доза может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от применяемых лекарственной формы и пути введения.

Комбинированная терапия

В данном документе в определенных вариантах осуществления представлен способ лечения гематологического рака у индивидуума, нуждающегося в нем, предусматривающий введение индивидууму количества описанного в данном документе состава (например, суспензии), содержащего некоторое количество соединения 1. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает назначение второй схемы лечения гематологического рака.

В некоторых вариантах осуществления вторая схема лечения рака предусматривает циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, винкристин и преднизон, а также необязательно ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления вторая схема лечения рака предусматривает бендамустин и ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления вторая схема лечения рака предусматривает флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления вторая схема лечения рака предусматривает циклофосфамид, винкристин и преднизон, а также необязательно ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления вторая схема лечения рака предусматривает этопозид, доксорубицин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон и необязательно ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления вторая схема лечения рака предусматривает дексаметазон и леналидомид.

Наборы/готовые изделия

Наборы или упаковки, содержащие составы, описанные в данном документе,

предназначены для использования в способах, описанных в данном документе. Набор необязательно может дополнительно содержать инструкции по введению состава, контейнер, подходящий для состава, один или несколько инструментов, включающих в себя без ограничения шприц, пипетку, мерную ложку или подобное. Другие компоненты для включения в наборы будут понятны специалистам в данной области с учетом требуемого назначения и способа доставки.

Например, если состав представляет собой суспензию, он может быть упакован в бутылку (например, стеклянную бутылку), например, бутылку из желтого стекла, с подходящим адаптером и/или крышкой. Такая упаковка в одном варианте осуществления также включает в себя измерительные инструменты для перорального введения дозы суспензии, которые могут представлять собой пипетку или шприц. В одном варианте осуществления измерительный инструмент представляет собой пипетку (например, с наконечником) и плунжер (например, который не является полупрозрачным или матовым, а окрашен (например, в соответствии с требуемым правилом, может быть синим, а в данный момент - фиолетовым), чтобы визуально облегчить измерение суспензии); в одном варианте осуществления пипетка или шприц изготовлены из подходящего полимера, такого как полипропилен, и, кроме того, плунжер также должен быть изготовлен из определенного полимера, такого как тот же полимер, что и пипетка, или в одном варианте осуществления из полиэтилена (например, полиэтилена высокой плотности).

Набор, как правило, включает маркировку с перечислением компонентов и/или инструкции для применения и листки-вкладыши с инструкциями для применения. Набор инструкций, как правило, также подлежит включению.

В одном варианте осуществления маркировка находится на контейнере или связана с ним. В одном варианте осуществления маркировка находится на контейнере, при этом буквы, числа или другие символы, образующие маркировку, прикреплены, выдавлены или вытравлены на самом контейнере; маркировка связана с контейнером, при этом она присутствует в емкости или носителе, который также содержит контейнер, например, как листок-вкладыш. В одном варианте осуществления маркировку применяют для указания того, что содержимое подлежит использованию для конкретного терапевтического применения. На маркировке также приведены указания по применению содержимого, такие как, например, в соответствии со способами, описанными в данном документе.

Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Экспериментальная часть

Пример 1

Пример состава по настоящему изобретению может быть описан следующим образом:

	Количество (мг/мл)	Роль

Ибрутиниб (не в форме соли)	70	API
Микрокристаллическая целлюлоза и кроскармеллоза натрия (Avicel RC591)	12	Суспендирующее средство
Гипромеллоза (HPMC 2208, 3 мПа•с)	2,5	Смачивающее средство
Лимонная кислота•H ₂ O	0,7328	Буфер
Na ₂ HPO ₄	1,38	Буфер
Сукралоза	1	Подсластитель
Бензиловый спирт	10	Консервант
NaOH, любое применение	Достаточное количество до pH 6,0 ± 0,1	Регулирование pH
HCl, любое применение	Достаточное количество до pH 6,0 ± 0,1	Регулирование pH
Очищенная вода	Достаточное количество до 1 мл	Растворитель
Плотность (г/мл)	1,020	

если используется Avicel RC591 и представляет собой специальную смесь микрокристаллической целлюлозы и натрия кроскармеллозы (натрия карбоксиметилцеллюлозы).

Приведенные выше подробности состава представлены в пересчете на ингредиенты в 1 мл очищенной воды. Следовательно, исходя из 100 мл очищенной воды, может быть приготовлена соответствующая версия вышеуказанного состава в увеличенном масштабе (путем умножения количества ингредиентов на 100).

Предпосылки и эталонные примеры

Тестировали примеры различных суспензий, в которых парабены использовали в качестве консервантов (например, метилпарабен натрия и/или этилпарабен натрия), и были успешно разработаны для поддержки клинических исследований фазы 1 (см. международную патентную заявку WO 2016/164404). Концепцию фазы 1 модифицировали (главным образом для увеличения процентного содержания парабенов), чтобы получить новую концепцию множественных доз с целью обеспечения клинических исследований фазы III. Эти концепции представлены в следующей таблице соответственно как композиция 1 и композиция 2.

	Композиция 1	Композиция 2
--	---------------------	---------------------

Ибрутиниб (не в форме соли, свободное основание)	70	70
Микрокристаллическая целлюлоза и кроскармеллоза натрия (Avicel RC591)	13	14
Гипромеллоза (НРМС 2910, 5 мПа•с)	2,5	2,5
Лимонная кислота•H ₂ O	1,513	1,6160
Na ₂ HPO ₄	1,38	1,38
Сукралоза	1	1
Na-метилпарабен	1,145	1,3740
Na-этилпарабен	0,575	0,6792
NaOH, любое применение	Достаточное количество до pH 6,0 ± 0,1	Достаточное количество до pH 6,0 ± 0,1
сHCl, любое применение	Достаточное количество до pH 6,0 ± 0,1	Достаточное количество до pH 6,0 ± 0,1
Очищенная вода	Достаточное количество до 1 мл	Достаточное количество до 1 мл
Плотность (г/мл)	1,021	1,022

Следовательно, что касается двух вышеуказанных суспензий, общее количество парабенов увеличивали на 20% (от композиции 1 до композиции 2) наряду с другими изменениями, такими как увеличение концентрации суспендирующего средства (микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы натрия) и, соответственно, увеличение количества лимонной кислоты (из-за конечного целевого значения pH).

Вследствие повышенной концентрации парабенов наблюдалась проблема кристаллизации композиции 2 в виде суспензии после нескольких месяцев стабильности при различных условиях хранения. Под микроскопом наблюдали огромное количество новых игольчатых кристаллов правильной формы. С помощью IR-анализа, рамановской спектроскопии и MS новые игольчатые кристаллы характеризовали как потенциально являющиеся сокристаллами API и парабенов. Как уникальное следствие такой сокристаллизации API и парабенов, количество доступного парабенового консерванта оказалось ниже ожидаемого, что было установлено посредством неожиданных неудачных PET-тестов (тестов на эффективность консервации, проведенных и проанализированных в соответствии со справочными материалами фармакопеи, например, Фармакопеи США <51> и Европейской фармакопеи 5.1.3), представленных в таблицах ниже.

Обзор PET-тестов и наблюдение кристаллов

	Метилпарабен (%)	Этилпарабен (%)	pH	API (мг/мл)	Результат РЕТ
	-	-	6	70	Не принимается
	80	80	5,5	70	Не принимается
	80	80	6	70	Не принимается
	80	80	6,5	70	Не принимается
	85	85	5,5	70	Не принимается
	85	85	6	70	Не принимается
	85	85	6,5	70	Не принимается
	90	90	5,5	70	Принимается
	90	90	6	70	Принимается
	90	90	6,5	70	Не принимается
	95	95	5,5	70	Принимается
	95	95	6	70	Не

					принимается
	95	95	6,5	70	Принимается
	100	100	6	70	Принимается
Композиция 1, но в которой отрегулирован рН	100	100	5,5	70	Принимается
Композиция 1	100	100	6	70	Принимается
Композиция 1, но в которой отрегулирован рН	100	100	6,5	70	Принимается
Композиция 2, но в которой отрегулирован рН	120	120	5,5	70	Не принимается
Композиция 2	120	120	6	70	Не принимается
Композиция 2, но в которой отрегулирован рН	120	120	6,5	70	Не принимается

Для последних трех граф (композиция 2 и такая же композиция, но в которой рН отрегулирован до рН 5,5 и 6,5) наблюдали (со)кристаллы игольчатой формы.

Следовательно, можно было видеть, что композиции/составы, в которых уровни парабенатов составляли 120%, не принимаются согласно РЕТ.

Вышеупомянутые составы/композиции могут быть улучшены для получения более надежной системы консервантов для покрытия срока годности лекарственного препарата. Дальнейшие исследования проводили (как описано ниже) для того, чтобы обеспечить альтернативные/улучшенные суспензии, например те, которые не имели бы таких недостатков, как неудачные РЕТ-тесты и/или образование нежелательных

кристаллических (например, сокристаллических) продуктов. Например, хотели/стремились получить суспензии с более надежной системой консервантов, чтобы покрыть срок годности лекарственного препарата и/или адекватное распределение частиц по размеру во всей суспензии, например, как описано в данном документе.

Выше изложена работа по поиску вариантов суспензий и поиску дополнительных консервантов для суспензий.

Исследование растворимости метил-, этил- и пропилпарабенов (отдельно или в присутствии разного количества пропиленгликоля) при разных температурах и рН 6

Термодинамическую растворимость метил-, этил- и пропилпарабенов (в чистом виде или в смеси с различным процентным содержанием пропиленгликоля) оценивали в буферных растворах. Растворимость оценивали как функцию концентрации гипромеллозы (0, 2,5 мг/мл, 5 мг/мл и 10 мг/мл) и как функцию температуры (5°C, 20°C и 40°C). В насыщенные растворы парабенов добавляли избыток активного ингредиента (ибрутиниба), фильтровали и отслеживали концентрацию ибрутиниба/парабенов с течением времени (1, 2, 3 и 4 недели) в отфильтрованном растворе.

Результаты/заключение

Добавление пропиленгликоля может оказывать небольшое положительное влияние на растворимость парабенов. Однако концентрации парабенов во всех составах (и при всех значениях температуры) снижались в зависимости от времени после добавления ибрутиниба. Это сопровождалось несколькими физическими наблюдениями, такими как появление липких веществ во флаконе и дополнительные пики в хроматографических данных, наблюдаемые во всех образцах при 40°C.

Следовательно, ни одна из этих различных концепций не подходила для дальнейшей разработки. В частности, не подходили метил/этилпарабены.

Исследование новых концепций, метил/этилпарабены по сравнению с другими консервантами

Для тестирования консервирующего эффекта готовили 25 образцов на основе следующей таблицы, где в каждом случае использовали 70 мг/мл ибрутиниба, 1 мг/мл подсластителя (сукралозы) и регулировали рН с помощью регуляторов, упомянутых в данном документе.

№ концепции	(мг/мл)				
	Суспендирующее средство	Смачивающее средство	Буферы	Консервант	рН
1	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл)	6

2	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	0,2 мг/мл Na ₂ HPO ₄ +1,8 мг/мл NaH ₂ PO ₄ 1Q	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл)	6
3	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 10 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл)	6
4	Avicel RC591 12 мг/мл	НРС 2910 150-700 мПа•с 20 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл)	6
5	Avicel RC591 12 мг/мл	НРС 2910 150-700 мПа•с 20 мг/мл	0,1 мг/мл Na ₂ HPO ₄ +0,9 мг/мл NaH ₂ PO ₄ 1Q	^a Me Pa (1 мг/мл); ^a Et Pa (0,5 мг/мл)	6
6	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2208 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл, соль)	6
7	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2208 0,5 мг/мл	0,1 мг/мл Na ₂ HPO ₄ +0,9 мг/мл NaH ₂ PO ₄ 1Q	^a Me Pa (1 мг/мл); ^a Et Pa (0,5 мг/мл)	6
8	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл); Пропиленгликоль (50 мг/мл)	6
9	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с	Лимонная кислота•H ₂ O*	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл);	6

		2,5 мг/мл	(1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	пропиленгликоль (100 мг/мл)	
10	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Ме Ра (2 мг/мл); Пропиленгликоль (50 мг/мл)	6
11	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Ме Ра (1,5 мг/мл); Пропиленгликоль (50 мг/мл)	6
12	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,4982 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Ме Ра (1,3 мг/мл); Рг Ра (0,2 мг/мл, соль); пропиленгликоль (50 мг/мл)	6
13	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Пропиленгликоль (200 мг/мл)	6
14	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Пропиленгликоль (160 мг/мл)	6
15	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Пропиленгликоль (120 мг/мл)	6
16	Avicel RC591	НРМС 2910	Лимонная	Сорбиновая	5

	14 мг/мл	5 мПа•с 2,5 мг/мл	кислота•Н ₂ О* (0,9188 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (1,16 мг/мл)	кислота (1 мг/мл)	
17	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (0,90 мг/мл)	Бензойная кислота (2 мг/мл)	4
18	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (0,6782 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (9 мг/мл)	6
19	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (0,6782 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (7,5 мг/мл)	6
20	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (0,6782 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (6 мг/мл)	6
21	Avicel CL611 20 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,4982 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (1,38 мг/мл)	Me Pa (1 мг/мл); Et Pa (0,5 мг/мл)	6
22	Avicel CL611 20 мг/мл	НРМС 2208 2,5 мг/мл	0,1 мг/мл Na ₂ НРО ₄ +0,9 мг/мл NaH ₂ РО ₄ 1Q	^a Me Pa (1 мг/мл); ^a Et Pa (0,5 мг/мл)	6
23	Avicel CL611	НРМС 2208	0,2 мг/мл	^a Me Pa (1 мг/мл);	6

	20 мг/мл	2,5 мг/мл	Na ₂ HPO ₄ +1,8 мг/мл NaH ₂ PO ₄ 1Q	^a Et Pa (0,5 мг/мл)	
24	Avicel CL611 20 мг/мл	HPMC 2208 2,5 мг/мл	0,1 мг/мл Na ₂ HPO ₄ +0,9 мг/мл NaH ₂ PO ₄ 1Q	^a Me Pa (1,2 мг/мл); ^a Et Pa (0,6 мг/мл)	6
25	Avicel CL611 20 мг/мл	HPC 2910 150-700 мПа•с 20 мг/мл	0,1 мг/мл Na ₂ HPO ₄ +0,9 мг/мл NaH ₂ PO ₄ 1Q	^a Me Pa (1 мг/мл); ^a Et Pa (0,5 мг/мл)	6

* Регулируется во время приготовления добавлением кислоты/основания.

^a Парабены добавляли в неионогенной форме и следовали процедуре, проводимой в одной емкости (все другие концепции, в которых использовали парабены, т. е. концепции 1-4, 6, 8-12 и 21, парабены добавляли в виде солей Na).

Во избежание неоднозначности толкования в вышеприведенной таблице:

- Me Pa означает метилпарабен, Et Pa означает этилпарабен, а Pr Pa означает пропилпарабен;

- 1Q означает 1H₂O.

Таким образом, тестировали совершенно новые системы консервантов с применением пропиленгликоля, аскорбиновой кислоты, бензойной кислоты или бензилового спирта и парабеинов в комбинации с новыми вспомогательными веществами или другого процесса. Avicel RC591 сравнивали с CL611; HPMC 2910, 5 мПа•с с HPMC 2208, 3 мПа•с и HPC; буфер лимонная кислота/Na₂HPO₄ с буфером Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ и применение парабеинов в виде солей Na (в многостадийном процессе) сравнивали с применением неионогенных парабеинов (в процессе, проводимом в одной емкости).

Новые 25 концепций скринировали в исследовании стабильности ASAP (программа ускоренной оценки стабильности) через 1М (условия хранения: 5, 40 и 60°C), в лабораторном исследовании стабильности через 6М и в PET-тестах.

Результаты для 25 образцов

Результаты исследования стабильности ASAP (программа ускоренной оценки стабильности) через 1 месяц (1 М) (условия хранения 5°C, 40°C и 60°C) дали следующие общие показатели:

- API-анализ, профиль чистоты, рН и внешний вид суспензии во всех случаях дали стабильные и хорошие результаты;

- только в стабильности консерванта наблюдали некоторые важные различия между различными концепциями. В случае парабеинов наблюдали снижение от 1 до 6% при анализе образцов, хранящихся в течение 1 месяца (1 М) при 60°C. При анализе с

сорбиновой кислотой снижение составляло приблизительно 15%, с бензойной кислотой - приблизительно 5% и с бензиловым спиртом - только 1%.

Результаты лабораторного исследования стабильности через 6 месяцев (6 М)

Новые 25 концепций преимущественно скринировали (в разные моменты времени) на физическую стабильность: вязкость, предел текучести, внешний вид и (со)кристаллизацию АРІ в различных стрессовых условиях.

Все значения вязкости и предела текучести суспензии с течением времени были приемлемыми. Только структура Avicel образца, содержащего бензойную кислоту, при рН 4 через 6 месяцев (6 М) полностью разрушилась без предела текучести. Ожидали, что Avicel будет более стабильным при $5 < \text{pH} < 9$.

Внешний вид суспензии (осаждение порошка, отделение воды, разрушение структуры и т. д.) исследовали путем осмотра образцов, хранившихся в течение 6 месяцев в состоянии покоя в стеклянном цилиндре. В заключение, в случае всех концепций суспензия в цилиндре давала плотную форму, не способную течь, когда цилиндр был оставлен на 10 секунд перевернутым вверх дном. Ни оседания порошка, ни отделения воды не наблюдали. Единственным исключением была концепция, содержащая Avicel в комбинации с НРС (концепция 4), которая показывала отделение воды в количестве приблизительно 2,5 мл на дне цилиндра.

Изучение возможных новых игольчатых кристаллов (типичных для сокристаллов АРІ-парабенов) проводили с помощью анализа с использованием микроскопа на примере образцов суспензии, хранящихся/обрабатываемых различными способами.

- Все концепции хранили в течение 1 месяца при 40 и 60°C: новые кристаллы обнаруживали только в концепциях 22 и 24.

- Все концепции хранили в течение 6 месяцев в циклических условиях (5°C/12 часов - 40°C/12 часов): через 1 месяц только в семи концепциях (от 13 до 20) не содержались новые игольчатые кристаллы, тогда как во всех остальных образцах они наблюдались. Среди приемлемых концепций 13-20 только в концепции, содержащей бензойную кислоту в качестве зарождающейся, наблюдали новую кристаллизацию после 6 месяцев хранения в циклических условиях. Остальные образцы были стабильными.

- Все концепции подвергали физическому стрессу путем покачивания.

Все концепции суспензий покачивали в стеклянном флаконе, закрытом пробкой с защитой от детей, при комнатной температуре, горизонтально, со скоростью 25 оборотов в минуту, в течение 1 месяца. Представляющие интерес концепции 9, 17, 18, 19 и 20, в которых не было обнаружено сокристаллов после покачивания в течение 1 месяца и не было обнаружено других проблем в других тестах, подвергали повышенному стрессу путем покачивания в тех же условиях в течение, в общей сложности, трех месяцев, а затем оставляли в покое на 3 месяца (3 М) при комнатной температуре. Среди этих концепций стабильными были только концепции 18, 19 и 20. В концепции 9 наблюдали новые кристаллы, а в концепции 17 наблюдали возможную зарождающуюся кристаллизацию.

- Добавление в образец сокристаллов.

В случае некоторых концепций осуществляли некоторую добавку, чтобы вызвать быструю сокристаллизацию. Для концепций, содержащих метил- и этилпарабен, осуществляли добавку нескольких гранул порошка сокристаллов АРІ/метилпарабена и АРІ/этилпарабена. После добавки образцы гомогенизировали встряхиванием (вручную), оценивали под микроскопом (в образцах 24 и 25 некоторые кристаллы уже наблюдали перед осуществлением добавки) и, наконец, хранили в циклических условиях в течение 6 месяцев. В заключение следует отметить, что после хранения в течение 1 месяца - 6 месяцев в циклических условиях во всех образцах наблюдали новые игольчатые кристаллы.

РЕТ-анализ и результаты (для концепций 17-20)

РЕТ-Тестирование выполняли в отношении всех концепций, и ниже показаны результаты для наиболее многообещающих концепций (см. выше).

Организм	Холостая проба в 0 часов	через 14 суток	Логарифмическое снижение через 14 суток	Результат через 14 суток	через 28 суток	Логарифмическое снижение через 28 суток	Результат через 28 суток
Концепция 17							
<i>A. brasiliensis</i>	1,15×10 ⁵	<100	> 3,0607	Принимается	<100	> 3,0607	Принимается
<i>C. albicans</i>	3,40×10 ⁵	<100	> 3,5315	Принимается	<100	> 3,5315	Принимается
<i>P. aeruginosa</i>	4,95×10 ⁵	<100	> 3,6946	Принимается	<100	> 3,6946	Принимается
<i>S. aureus</i>	7,00×10 ⁵	<100	> 3,8451	Принимается	<100	> 3,8451	Принимается
<i>E. coli</i>	8,25×10 ⁵	<100	> 3,9165	Принимается	<100	> 3,9165	Принимается
Концепция 18							
<i>A. brasiliensis</i>	1,15×10 ⁵	6,00×10 ²	2,2825	Принимается	<100	> 3,0607	Принимается
<i>C. albicans</i>	3,40×10 ⁵	<100	> 3,5315	Принимается	<100	> 3,5315	Принимается
<i>P. aeruginosa</i>	4,95×10 ⁵	<100	> 3,6946	Принимается	<100	> 3,6946	Принимается

S. aureus	7,00×10 ⁵	<100	> 3,8451	Принимается	<100	> 3,8451	Принимается
E. coli	8,25×10 ⁵	<100	> 3,9165	Принимается	<100	> 3,9165	Принимается
Концепция 19							
A. brasiliensis	1,15×10 ⁵	1,80×10 ³	1,8054	Принимается	9,50×10 ²	2,0830	Принимается
C. albicans	3,40×10 ⁵	3,50×10 ³	1,9874	Не принимается	<100	> 3,5315	Принимается
P. aeruginosa	4,95×10 ⁵	<100	> 3,6946	Принимается	<100	> 3,6946	Принимается
S. aureus	7,00×10 ⁵	<100	> 3,8451	Принимается	<100	> 3,8451	Принимается
E. coli	8,25×10 ⁵	<100	> 3,9165	Принимается	<100	> 3,9165	Принимается
Концепция 20							
A. brasiliensis	1,15×10 ⁵	2,00×10 ³	1,7597	Принимается	2,05×10 ³	1,7489	Принимается
C. albicans	3,40×10 ⁵	5,00×10 ⁴	0,8325	Не принимается	5,50×10 ²	2,7911	Принимается
P. aeruginosa	4,95×10 ⁵	<100	> 3,6946	Принимается	<100	> 3,6946	Принимается
S. aureus	7,00×10 ⁵	<100	> 3,8451	Принимается	<100	> 3,8451	Принимается
E. coli	8,25×10 ⁵	3,50×10 ²	3,3724	Принимается	<100	> 3,9165	Принимается

На основании результатов, полученных от 25 скринированных концепций (преимущественно результатов РЕТ и образования новых игольчатых (со)кристаллов при одном или нескольких тестовых условиях) выполняли первый отбор концепций, когда стали доступными данные стабильности через 2 месяца. Отобрали только концепции 17 и 18 (содержащие, соответственно, бензойную кислоту и бензиловый спирт в качестве нового консерванта) для дальнейшего исследования (см. нижеприведенную таблицу).

Отбор концепций для дальнейшей разработки на основании данных

стабильности через 2 месяца

Идентификатор концепции	РЕТ-тест	Наблюдение новых кристаллов при одном/нескольких условиях на момент времени принятия решения через 2 месяца
1	Принимается	Да
2	Принимается	Да
3	Принимается	Да
4	Не принимается	Да
5	Принимается	Да
6	Не принимается	Да
7	Не принимается	Да
8	Принимается	Да
9	Принимается	Да
10	Принимается	Да
11	Не принимается	Да
12	Принимается	Да
13	Не принимается	Нет
14	Не принимается	Нет
15	Не принимается	Нет
16	Не принимается	Нет
17	Принимается	Нет (Нет - на момент времени отбора через 2 месяца, но через 6 месяцев на момент времени отбора наблюдали некоторое количество новых кристаллов)
18	Принимается	Нет
19	Не принимается	Нет
20	Не принимается	Нет
21	Принимается	Да
22	Не принимается	Да
23	Не принимается	Да
24	Не принимается	Да
25	Не принимается	Да

Дополнительные данные по концепциям с бензиловым спиртом и бензойной кислотой

Для тестирования стабильности и консервирующего эффекта готовили еще 13 образцов (концепции 26-38) с использованием бензойной кислоты и бензилового спирта на основе следующей таблицы, где в каждом случае использовали 70 мг/мл ибрутиниба в качестве свободного основания, использовали 1 мг/мл подсластителя (сукралозы) и регулировали pH с помощью регуляторов, упомянутых в данном документе.

№ концепции	(мг/мл)				
	Суспендирующее средство	Смачивающее средство	Буферы	Консервант	pH
26	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (8 мг/мл)	6
27	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (8 мг/мл)	6,5
28	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (8 мг/мл)	5,5
29	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (10 мг/мл)	6
30	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•H ₂ O* (0,6782 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (10 мг/мл)	6

31	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2208 3 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (0,6782 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (1,38 мг/мл)	Бензиловый спирт (10 мг/мл)	6
32	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (0,90 мг/мл)	Бензойная кислота (1,28 мг/мл)	4,5
33	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (0,90 мг/мл)	Бензойная кислота (1,6 мг/мл)	4,5
34	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (0,90 мг/мл)	Бензойная кислота (1,6 мг/мл)	4
35	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (0,90 мг/мл)	Бензойная кислота (1,6 мг/мл)	3,5
36	Avicel RC591 12 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (0,90 мг/мл)	Бензойная кислота (2 мг/мл)	4
37	Avicel RC591 14 мг/мл	НРМС 2910 5 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ НРО ₄ (0,90	Бензойная кислота (2 мг/мл)	4

			мг/мл)		
38	Avicel RC591 12 мг/мл	HPMC 2208 3 мПа•с 2,5 мг/мл	Лимонная кислота•Н ₂ О* (1,2032 мг/мл); Na ₂ HPO ₄ (0,90 мг/мл)	Бензойная кислота (2 мг/мл)	4

Концентрация в суспензии консервантов - бензилового спирта и бензойной кислоты - скринировали при заданном и граничном значении рН в комбинации с Avicel в разных концентрациях (12 и 14 мг/мл) и разными смачивающими средствами (HPMC 2910 и HPMC 2208) в PET-тестах и в лабораторном исследовании стабильности через 2 месяца (способы см. выше).

Результаты PET для концепций 26-38

Результаты PET-теста, проведенного на новых скринированных концепциях, представлены в нижеприведенной таблице, из которой видно, что все концепции принимаются.

Организм	Холостая проба в 0 часов	через 14 суток	Логарифмическое снижение через 14 суток	Результат через 14 суток	через 28 суток	Логарифмическое снижение через 28 суток	Результат через 28 суток
Концепция 26							
A. brasiliensis	1,00×10 ⁵	2,50×10 ³	1,6021	Принимается	< 10	> 4,000	Принимается
C. albicans	2,30×10 ⁵	1,50×10 ¹	4,1856	Принимается	< 10	> 4,3617	Принимается
P. aeruginosa	3,75×10 ⁵	< 10	> 4,5740	Принимается	< 10	> 4,5740	Принимается
S. aureus	3,80×10 ⁵	10	4,5798	Принимается	< 10	> 4,5798	Принимается
E. coli	5,15×10 ⁵	< 10	> 4,7118	Принимается	< 10	> 4,7118	Принимается
Концепция 27							
A. brasiliensis	1,00×10 ⁵	1,50×10 ³	1,8239	Принимается	< 10	> 4,000	Принимается

<i>C. albicans</i>	$2,30 \times 10^5$	< 10	> 4,3617	Принимается	< 10	> 4,3617	Принимается
<i>P. aeruginosa</i>	$3,75 \times 10^5$	< 10	> 4,5740	Принимается	< 10	> 4,5740	Принимается
<i>S. aureus</i>	$3,80 \times 10^5$	< 10	> 4,5798	Принимается	< 10	> 4,5798	Принимается
<i>E. coli</i>	$5,15 \times 10^5$	< 10	> 4,7118	Принимается	< 10	> 4,7118	Принимается
Концепция 28							
<i>A. brasiliensis</i>	$1,00 \times 10^5$	$1,50 \times 10^3$	1,8239	Принимается	< 10	> 4,000	Принимается
<i>C. albicans</i>	$2,30 \times 10^5$	< 10	> 4,3617	Принимается	< 10	> 4,3617	Принимается
<i>P. aeruginosa</i>	$3,75 \times 10^5$	< 10	> 4,5740	Принимается	< 10	> 4,5740	Принимается
<i>S. aureus</i>	$5,80 \times 10^5$	< 10	> 4,7634	Принимается	< 10	> 4,5798	Принимается
<i>E. coli</i>	$5,15 \times 10^5$	< 10	> 4,7118	Принимается	< 10	> 4,7118	Принимается
Концепция 29							
<i>A. brasiliensis</i>	$1,00 \times 10^5$	$2,00 \times 10^1$	3,6990	Принимается	< 10	> 4,000	Принимается
<i>C. albicans</i>	$1,50 \times 10^5$	< 10	> 4,1761	Принимается	< 10	> 4,1761	Принимается
<i>P. aeruginosa</i>	$4,85 \times 10^5$	< 10	> 4,6857	Принимается	< 10	> 4,6857	Принимается
<i>S. aureus</i>	$5,80 \times 10^5$	< 10	> 4,7634	Принимается	< 10	> 4,7634	Принимается
<i>E. coli</i>	$3,05 \times 10^5$	< 10	> 4,4843	Принимается	< 10	> 4,4843	Принимается
Концепция 30							
<i>A. brasiliensis</i>	$1,00 \times 10^5$	$3,00 \times 10^1$	3,5229	Принимается	< 10	> 4,000	Принимается

C. albicans	$1,50 \times 10_5$	< 10	> 4,1761	Принимает ся	< 10	> 4,1761	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
S. aureus	$5,80 \times 10_5$	< 10	> 4,7634	Принимает ся	< 10	> 4,7634	Принимает ся
E. coli	$3,05 \times 10_5$	< 10	> 4,4843	Принимает ся	< 10	> 4,4843	Принимает ся
Концепция 31							
A. brasiliensis	$1,00 \times 10_5$	10	4,000	Принимает ся	< 10	> 4,000	Принимает ся
C. albicans	$1,50 \times 10_5$	< 10	> 4,1761	Принимает ся	< 10	> 4,1761	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
S. aureus	$5,80 \times 10_5$	< 10	> 4,7634	Принимает ся	< 10	> 4,7634	Принимает ся
E. coli	$3,05 \times 10_5$	< 10	> 4,4843	Принимает ся	< 10	> 4,4843	Принимает ся
Концепция 32							
A. brasiliensis	$1,05 \times 10_5$	< 10	> 4,0212	Принимает ся	< 10	> 4,0212	Принимает ся
C. albicans	$5,25 \times 10_5$	< 10	> 4,7202	Принимает ся	< 10	> 4,7202	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,15 \times 10_5$	< 10	> 4,6180	Принимает ся	< 10	> 4,6180	Принимает ся
S. aureus	$3,40 \times 10_5$	< 10	> 4,5315	Принимает ся	< 10	> 4,5315	Принимает ся
E. coli	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
Концепция 33							
A. brasiliensis	$1,05 \times 10_5$	< 10	> 4,0212	Принимает ся	< 10	> 4,0212	Принимает ся

C. albicans	$5,25 \times 10_5$	10	4,7202	Принимает ся	< 10	> 4,7202	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,15 \times 10_5$	< 10	> 4,6180	Принимает ся	< 10	> 4,6180	Принимает ся
S. aureus	$3,40 \times 10_5$	< 10	> 4,5315	Принимает ся	< 10	> 4,5315	Принимает ся
E. coli	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
Концепция 34							
A. brasiliensis	$1,05 \times 10_5$	< 10	> 4,0212	Принимает ся	< 10	> 4,0212	Принимает ся
C. albicans	$5,25 \times 10_5$	< 10	> 4,7202	Принимает ся	< 10	> 4,7202	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,15 \times 10_5$	< 10	> 4,6180	Принимает ся	< 10	> 4,6180	Принимает ся
S. aureus	$3,40 \times 10_5$	< 10	> 4,5315	Принимает ся	< 10	> 4,5315	Принимает ся
E. coli	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
Концепция 35							
A. brasiliensis	$1,05 \times 10_5$	< 10	> 4,0212	Принимает ся	< 10	> 4,0212	Принимает ся
C. albicans	$5,25 \times 10_5$	< 10	> 4,7202	Принимает ся	< 10	> 4,7202	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,15 \times 10_5$	< 10	> 4,6180	Принимает ся	< 10	> 4,6180	Принимает ся
S. aureus	$3,40 \times 10_5$	< 10	> 4,5315	Принимает ся	< 10	> 4,5315	Принимает ся
E. coli	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
Концепция 36							
A. brasiliensis	$1,05 \times 10_5$	< 10	> 4,0212	Принимает ся	< 10	> 4,0212	Принимает ся

C. albicans	$5,25 \times 10_5$	< 10	> 4,7202	Принимает ся	< 10	> 4,7202	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,15 \times 10_5$	< 10	> 4,6180	Принимает ся	< 10	> 4,6180	Принимает ся
S. aureus	$3,40 \times 10_5$	< 10	> 4,5315	Принимает ся	< 10	> 4,5315	Принимает ся
E. coli	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
Концепция 37							
A. brasiliensis	$1,05 \times 10_5$	< 10	> 4,0212	Принимает ся	< 10	> 4,0212	Принимает ся
C. albicans	$5,25 \times 10_5$	< 10	> 4,7202	Принимает ся	< 10	> 4,7202	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,15 \times 10_5$	< 10	> 4,6180	Принимает ся	< 10	> 4,6180	Принимает ся
S. aureus	$3,40 \times 10_5$	< 10	> 4,5315	Принимает ся	< 10	> 4,5315	Принимает ся
E. coli	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся
Концепция 38							
A. brasiliensis	$1,05 \times 10_5$	< 10	> 4,0212	Принимает ся	< 10	> 4,0212	Принимает ся
C. albicans	$5,25 \times 10_5$	< 10	> 4,7202	Принимает ся	< 10	> 4,7202	Принимает ся
P. aeruginosa	$4,15 \times 10_5$	< 10	> 4,6180	Принимает ся	< 10	> 4,6180	Принимает ся
S. aureus	$3,40 \times 10_5$	< 10	> 4,5315	Принимает ся	< 10	> 4,5315	Принимает ся
E. coli	$4,85 \times 10_5$	< 10	> 4,6857	Принимает ся	< 10	> 4,6857	Принимает ся

Заключения из концепций 26-38

Некоторые концепции суспензий, содержащих бензойную кислоту, были физически нестабильными. После двухмесячного наблюдения при низком предельном значении pH и после 6 месяцев при целевом значении pH структура Avicel была полностью утрачена (предел текучести не измерялся). Этот результат, вероятно, был

связан с очень низким применяемым значением рН, необходимым для противомикробной активности бензойной кислоты, но вызывающим нестабильность Avicel. Ожидали, что Avicel будет более стабильным в диапазоне $5 < \text{pH} < 9$.

Некоторую новую кристаллизацию наблюдали в концепции с комбинацией с бензойной кислотой после 6 месяцев хранения в циклических условиях и после 3 месяцев покачивания+3 месяцев хранения в состоянии покоя.

Эти предварительные результаты, показывающие возможную сокристаллизацию ибрутиниба с бензойной кислотой, также подтверждаются раскрытиями международных патентных заявок WO 2016/156127 и WO 2016/160604.

Концепции, содержащие бензиловый спирт в качестве консерванта, были физически/химически стабильными и не демонстрировали какой-либо (со)кристаллизации.

В заключение, на основании этих результатов дальнейшее оценивание бензойной кислоты не проводили, тогда как бензиловый спирт был выбран в качестве возможного нового консерванта суспензии и для дальнейших разработок.

Из результатов PET предварительно выбирали целевое количество бензинового спирта, составляющее 10 мг/мл: первый положительный результат получали с 8 мг/мл и дополнительные 20% бензинового спирта принимали во внимание по соображениям надежности процесса.

Концепции с бензиловым спиртом

Смачивающее средство

Проводили тест на необходимость такого смачивающего средства, как НРМС; тестировали физическую стабильность суспензии и распределение частиц по размеру (PSD) и выявили, что отсутствие НРМС через 1 месяц хранения при 25°C привело к физически нестабильной суспензии, а через 2 месяца хранения при 25°C привело к укрупнению размера частиц (PS). Следовательно, состав/суспензия по настоящему изобретению без НРМС (или другого подходящего смачивающего средства) не рекомендуется. Предполагается, что без смачивающего средства размер частиц может увеличиваться (нежелательно) из-за агломерации.

Выполняли сравнение НРМС 2910 с 2208 в отношении гидрофобности, растворимости в воде, процентного содержания свободного -ОН и поверхностного натяжения со следующими результатами.

НРМС представляет собой термообратимый полимер с определенной температурой помутнения/гелеобразования, связанной с агломерацией полимера при повышении температуры. Температура помутнения/гелеобразования является функцией концентрации полимера, длины гидрофобного блока и химической структуры полимера. Чем более гидрофобен полимер, тем ниже температура помутнения/гелеобразования. НРМС 2208 менее гидрофобен, чем НРМС 2910, в результате чего температура помутнения на приблизительно 20°C выше, чем у НРМС 2910.

НРМС 2208 менее гидрофобен, чем НРМС 2910, и более растворим в воде.

Предполагают, что впоследствии он станет более доступен в качестве смачивающего средства для API (ибрутиниба).

Поверхностное натяжение водного раствора НРМС 2208 выше, чем у водного раствора НРМС 2910 той же концентрации. Предполагают, что НРМС 2208 будет лучшим смачивающим средством для API.

При ЯМР-тестировании выявили, что НРМС 2208, 3 мПа•с, содержит на приблизительно 18% больше свободных групп -ОН, чем НРМС 2910, что согласуется с другими выявленными результатами.

Заключение

- В связи с этим в одном варианте осуществления в качестве нового смачивающего средства для суспензии ибрутиниба выбрали НРМС 2208, 3 мПа•с, поскольку, в основном на основании вышеизложенного, предположили, что это будет лучшим смачивающим средством.

Другое тестирование

Для получения целевого значения pH суспензии $=6,00 \pm 0,1$, количество лимонной кислоты•Н₂O определено титрованием как 0,7302 мг/мл.

Буферная емкость суспензии определена как средняя/хорошая; плотность суспензии определена равной 1,021 г/мл.

Исследование устойчивости посредством РЕТ показало положительные результаты.

Исследование чувствительности DoE, проведенное на примере суспензии для оценивания чувствительности качественных характеристик анализа API/бензиловый спирт/продукт разложения и pH в зависимости от температуры, кислорода, освещения и стали, показывало положительные результаты.

Исследование устойчивости DoE было проведено на примере суспензии для оценивания производственной вариации (от 90 до 110 вес. %) вспомогательных веществ с положительными результатами (продолжается в настоящее время).

Исследование устойчивости pH на границе отказа было проведено с выбранной концепцией при граничных значениях pH (5,5 и 6,5) с положительными результатами (продолжается в настоящее время).

Увеличенный масштаб процесса

Пример - фармацевтический состав/способ получения

Фармацевтический состав/композиция по настоящему изобретению (суспензия, описанная выше) могут быть приготовлены или произведены путем объединения соответствующих компонентов друг с другом. Пример стадий включает в себя:

получение кристаллической формы А ибрутиниба, как описано в данном документе (например, со ссылкой на раскрытия в WO 2013/184572);

объединение остальных компонентов друг с другом.

Крупномасштабное получение

Ниже представлен процесс изготовления в масштабе 50 л.

Добавление очищенной воды в сосуд для приготовления смеси 1.

Добавление раствора НРМС и бензилового спирта, растворенного в очищенной воде.

Добавление АРІ и взбалтывание полученной смеси до однородности в сосуде 1.

Добавление Avicel в сосуд 1 для приготовления смеси.

Добавление раствора сукралозы, Na_2HPO_4 и лимонной кислоты• H_2O в очищенной воде в сосуд 1.

Взбалтывание приготовленной смеси до однородности.

Измерение рН приготовленной смеси.

Доведение приготовленной смеси до конечного объема путем добавления очищенной воды.

Смешивание приготовленной смеси до однородности.

Измерение конечного значения рН.

Вышеупомянутые процессы также могут быть адаптированы/изменены в зависимости от компонентов, включенных в фармацевтический состав/композицию (например, на основе конкретных используемых суспендирующих средств, смачивающих средств и т. п.).

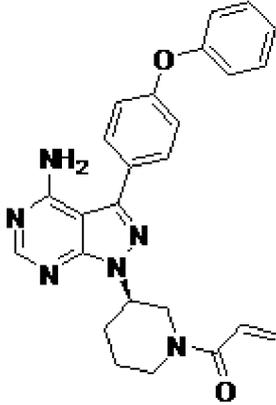
Биологические примеры

Исследования проводили для тестирования в отношении безопасности, переносимости и/или эффективности составов по настоящему изобретению (в частности, составов, которые являются суспензиями) у субъектов (например, в детской группе населения) с заболеванием, определенным в данном документе (например, хроническим лимфоцитарным лейкозом, рецидивирующей/резистентной мантийноклеточной лимфомой и т. п.). Подобные исследования можно также осуществлять для тестирования таких составов в комбинации (описанной в данном документе).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильный фармацевтический состав, содержащий:

(i) ибрутиниб или его фармацевтически приемлемые соль/сольват, где ибрутиниб представляет собой соединение со структурой соединения 1,



соединение 1,

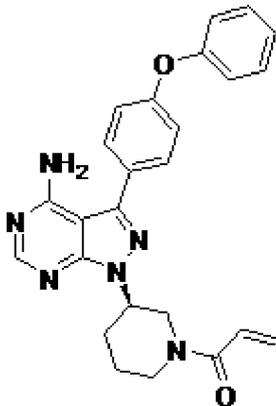
и суспендирующее средство, необязательно в присутствии фармацевтически приемлемого носителя (например, водного носителя); и

(ii) один или несколько консервантов, при этом по меньшей мере один консервант представляет собой бензиловый спирт;

и необязательно одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

2. Фармацевтический состав по п. 1 в форме суспензии, содержащий:

(i) ибрутиниб или его фармацевтически приемлемые соль/сольват, где ибрутиниб представляет собой соединение со структурой соединения 1,



соединение 1,

суспендированное в фармацевтически приемлемом носителе (например, водном носителе); и

(ii) по меньшей мере один консервант, который представляет собой бензиловый спирт;

и необязательно одно или несколько других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

3. Фармацевтический состав по п. 1 или п. 2, где состав дополнительно содержит

консервант, выбранный из одного или нескольких из противомикробных средств, антиоксидантов, поглотителей радикалов, поглотителей кислорода и/или хелатирующих средств, например, выбранных из группы, состоящей из бензойной кислоты, парабенов (метил- или этилпарабена), бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), хлорбутола, галлата, гидроксibenзоата, EDTA, фенола, хлоркрезола, метакрезола, бензетония хлорида, миристил- γ -пиколиния хлорида, фенилмеркурацетата, тимеросала, сорбиновой кислоты, пропионовой кислоты, пропиленгликоля, витамина Е, аскорбилпальмитата, аскорбата натрия, сульфита натрия, L-цистеина, ацетилцистеина, метионина, тиоглицерина, ацетонбисульфита натрия, изоаскорбиновой кислоты, гидроксипропилциклодекстрина, цитрата натрия, EDTA натрия, яблочной кислоты, уксусной кислоты и их смесей.

4. Фармацевтический состав по любому из п. 1, п. 2 или (где применимо) п. 3, где консервант содержит более 50% (по весу) бензилового спирта, например, более 90% бензилового спирта, например, консервант по сути состоит из бензилового спирта.

5. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтический состав содержит от приблизительно 0,1% до 10% вес/об. или от приблизительно 1 мг/мл до 50 мг/мл консерванта.

6. Фармацевтический состав по п. 5, где консервант составляет от приблизительно 0,5% до 2% вес/об. или от приблизительно 5 мг/мл до 20 мг/мл.

7. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтический состав содержит суспендирующее средство, выбранное из альгинатов, эфира целлюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, аравийской камеди, трагаканта, ксантановой камеди, бентонита, карбомера, каррагинана, порошковой целлюлозы и желатина.

8. Фармацевтический состав по п. 7, где суспендирующее средство представляет собой эфир целлюлозы, такой как микрокристаллическая целлюлоза (например, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза SMCC).

9. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где состав содержит суспендирующее средство в количестве, которое составляет от 0,1% до 10% вес/об. или от приблизительно 1 мг/мл до 50 мг/мл.

10. Фармацевтический состав по п. 9, где количество суспендирующего средства составляет от приблизительно 0,5% до 2% вес/об. или от приблизительно 5 мг/мл до 20 мг/мл.

11. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтический состав дополнительно содержит одно или несколько смачивающих средств (например, эфир целлюлозы, такой как гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза), одно или несколько буферных средств (например, содержащих лимонную кислоту•H₂O и/или гидрофосфат натрия), одно или несколько регулирующих pH средств (например, гидроксид натрия и/или хлористоводородную

кислоту) и/или (например, необязательно) подсластитель (например, сукралозу).

12. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где фармацевтический состав в пересчете на фармацевтический носитель, представляющий собой 1 мл очищенной воды, содержит:

ибрутиниба 20-200 мг/мл; консерванта на основе бензилового спирта 2,5-25 мг/мл; суспендирующего средства 2-24 мг/мл; необязательно смачивающее средство, например, 0,5-10 мг/мл; необязательно буферы, например, 0,5-10 мг/мл; необязательно подсластитель, например, 0,1-5 мг/мл; и необязательно регулирующие pH средства (в достаточном количестве).

13. Фармацевтический состав по п. 12, где фармацевтический состав в пересчете на фармацевтический носитель, представляющий собой 1 мл очищенной воды, содержит:

ибрутиниба 60-80 мг/мл; консерванта на основе бензилового спирта 8-12 мг/мл; суспендирующего средства 10-14 мг/мл; необязательно смачивающее средство, например, 2-3 мг/мл; необязательно буферы, например, 1,5-2,5 мг/мл; необязательно подсластитель, например, 0,5-1,5 мг/мл; и необязательно регулирующие pH средства (в достаточном количестве).

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-11, где фармацевтический состав содержит следующие относительные количества (вес/вес) компонентов (по отношению друг к другу) и по сравнению с 70 мг ибрутиниба:

5-15 мг консерванта на основе бензилового спирта; 6-18 мг суспендирующего средства; необязательно смачивающего средства, например, 1-5 мг; необязательно буферов, например, 1-3 мг; необязательно подсластителя, например, 0,2-2 мг; и необязательно регулирующих pH средств (в достаточном количестве), и при этом фармацевтически приемлемый носитель (например, очищенная вода) присутствует в предварительно определенном количестве.

15. Фармацевтический состав по п. 14, где фармацевтический состав содержит:

8-12 мг консерванта на основе бензилового спирта; 10-14 мг смеси микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, Avicel®); необязательно 2-3 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC); необязательно 1,5-2,5 мг лимонной кислоты•H₂O и/или фосфата, такого как гидрофосфат натрия; необязательно 0,5-1,5 мг сукралозы и необязательно NaOH и/или HCl (в достаточном количестве) для регулирования pH, и при этом фармацевтически приемлемый носитель (например, очищенная вода) присутствует в предварительно определенном количестве, как описано в данном документе (например, от 1 мл на 10 мг ибрутиниба до 1 мл на 210 мг ибрутиниба, например, приблизительно 1 мл на 70 мг ибрутиниба).

16. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-15, где ибрутиниб представлен не в форме соли или сольвата, т. е. представлен в своей свободной форме.

17. Способ лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из пп. 1-16.

18. Способ лечения В-клеточного пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из пп. 1-16.

19. Способ по п. 18, где В-клеточное пролиферативное нарушение представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому или хронический лимфоцитарный лейкоз.

20. Способ по п. 17, где заболевание представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль.

21. Способ по п. 20, где заболевание представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль, выбранную из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и множественной миеломы.

22. Способ по п. 21, где заболевание представляет собой лимфому или лейкоз.

23. Способ по п. 21, где заболевание представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому/макроглобулинемию Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмочелочную миелому, плазмочитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, мантийноклеточную лимфому, медиастинальную (тимусную) В-крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому Беркитта/лейкоз или лимфогранулематоз.

24. Способ получения фармацевтического состава по любому из пп. 1-16, при этом способ включает объединение компонентов друг с другом.

По доверенности