

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 405 178

a nome: Janssen Pharmaceutica NV

a: 2340 Beerse - BELGIO

dal titolo: Formulazioni/composizioni che comprendono un inibitore di BTK.

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda formulazioni di un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK), in particolare ibrutinib. Essa riguarda anche i processi per preparare tali formulazioni/composizioni comprendenti un inibitore di BTK, nonché i metodi di uso di tali formulazioni/composizioni nel trattamento di malattie o condizioni che trarrebbero beneficio dall'inibizione dell'attività di BTK.

Sfondo dell'invenzione

L'ibrutinib è una piccola molecola organica avente nome IUPAC 1-[(3R)-3-[4-ammino-3-(4-fenossifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-one. È descritto in numerosi documenti pubblicati, che includono la domanda di brevetto internazionale WO 2008/039218 (Esempio 1b), ed è descritto come un inibitore irreversibile di Btk. Sono state divulgate varie formulazioni di ibrutinib, ad esempio nella domanda di brevetto US, US 2014/3366203 e nella domanda di brevetto PCT WO 2015/071432

Btk svolge un ruolo essenziale nella via di segnalazione delle cellule B, correlando la stimolazione del recettore delle cellule B sulla superficie cellulare alle risposte intracellulari a valle. Btk è un regolatore chiave dello sviluppo, dell'attivazione, della segnalazione e della sopravvivenza delle cellule B (Kurosaki, Curr Op Imm,

2000, 276-281; Schaeffer e Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). In aggiunta, Btk svolge un ruolo in numerose altre vie di segnalazione delle cellule ematopoietiche, ad es. la produzione di TNF- α mediata dal recettore Toll-like (TLR) e dal recettore delle citochine nei macrofagi, la segnalazione del recettore IgE (Fc ϵ RI) nei mastociti, l'inibizione della segnalazione apoptotica Fas/APO-1 nelle cellule linfoidi della linea B e l'aggregazione piastrinica stimolata dal collagene. Si vedano ad es., C. A. Jeffries, et al., (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N. J. Horwood, et al., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611; Iwaki et al. (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261-40270; Vassilev et al. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646-1656, e Quek et al (1998), Current Biology 8(20): 1137-1140.

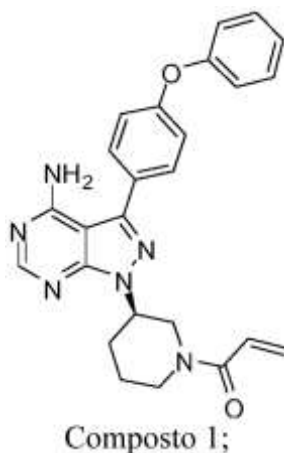
L'ibrutinib svolge pertanto un ruolo nel mirare a tumori maligni a cellule B. L'ibrutinib blocca i segnali che stimolano le cellule B maligne a crescere e dividersi in modo incontrollato. Viene pertanto studiato in trial clinici per vari tumori maligni ematologici, come leucemia linfocitica cronica, linfoma a cellule mantellari, linfoma diffuso a grandi cellule B, macroglobulinemia di Waldenström e mieloma multiplo. Ha anche ricevuto l'approvazione normativa in alcune regioni per certe condizioni. Per esempio, è stato approvato dalla US FDA nel novembre 2013 per il trattamento del linfoma a cellule mantellari, nel febbraio 2014 per il trattamento della leucemia linfocitica cronica e nel gennaio 2015 per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenström.

Sono richieste e/o desiderate formulazioni alternative di ibrutinib.

Sommario dell'invenzione

In un aspetto, viene ora fornita una composizione farmaceutica comprendente ibrutinib, in cui ibrutinib è un composto con la struttura del

Composto 1,



e la composizione farmaceutica comprende i) almeno il 60% p/p di ibrutinib e ii) eccipienti comprendenti circa il 4-7% p/p di mannitolo e circa il 13-16% p/p di crospovidone del peso totale della composizione farmaceutica.

In un altro aspetto è una composizione farmaceutica come definita dalle rivendicazioni, in cui la composizione farmaceutica comprende da circa il 60% p/p a circa l'80% p/p di ibrutinib. In un'altra forma di realizzazione è una composizione farmaceutica, in cui la composizione farmaceutica comprende da circa il 65% p/p a circa l'80% p/p di ibrutinib. In un'altra forma di realizzazione è una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica comprende da circa il 65% p/p a circa il 75% p/p di ibrutinib. In un'altra forma di realizzazione è una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica comprende circa il 70% p/p di ibrutinib.

In un altro aspetto è una composizione farmaceutica come definita dalle rivendicazioni, in cui la composizione farmaceutica comprende ingredienti intragranulari ed extragranulari.

In un altro aspetto è una composizione farmaceutica in cui ibrutinib e mannitolo sono ingredienti intragranulari.

In un altro aspetto è una composizione farmaceutica come definita dalle rivendicazioni, in cui la composizione farmaceutica comprende da circa il 4% p/p a

circa il 6% p/p di mannitolo. In un'altra forma di realizzazione è una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica comprende circa il 5% di mannitolo.

In un altro aspetto è una composizione farmaceutica come definita dalle rivendicazioni, in cui il crosprovidone è un ingrediente intragranulare ed extragranulare. In un'altra forma di realizzazione è una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica comprende da circa il 14% p/p a circa il 16% p/p di crosprovidone. In un'altra forma di realizzazione è una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica comprende circa il 15% p/p di crosprovidone.

In un altro aspetto è una composizione farmaceutica come definita dalle rivendicazioni, in cui la composizione farmaceutica comprende circa il 70% p/p di ibrutinib, circa il 5% di mannitolo e circa il 15% p/p di crosprovidone.

In ancora un altro aspetto, è una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica viene preparata usando un metodo di granulazione a umido, come definito dalle rivendicazioni.

In un altro aspetto, è una composizione farmaceutica comprendente inoltre almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile aggiuntivo.

In ancora un altro aspetto, è una formulazione in compresse solide ad alto carico, come definito dalle rivendicazioni, comprendente una composizione farmaceutica come descritto nel presente contesto e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili aggiuntivi. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui l'uno o più eccipienti aggiuntivi sono presenti in una quantità da circa il 7% p/p a circa il 13% p/p. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui l'uno o più eccipienti aggiuntivi sono selezionati dal gruppo consistente in leganti, lubrificanti, antiagglomeranti e tensioattivi.

In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un tensioattivo. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui è presente almeno un eccipiente aggiuntivo, ovvero un tensioattivo è sodio laurilsolfato. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui (quando è presente almeno un eccipiente aggiuntivo, ovvero il tensioattivo sodio laurilsolfato) il sodio laurilsolfato è presente in una quantità da circa lo 0 a circa il 10% p/p, da circa il 4% p/p a circa l'8% p/p, o da circa il 6% p/p a circa l'8% p/p (in un'ulteriore forma di realizzazione, il sodio laurilsolfato è presente in una quantità di circa il 7% p/p; e in ancora un'ulteriore forma di realizzazione, il sodio laurilsolfato è presente in una quantità da circa lo 0,5% p/p a circa il 4%).

In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un antiagglomerante. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui è presente almeno un eccipiente aggiuntivo, ovvero un antiagglomerante, ovvero la silice (biossido di silicio colloidale). In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui (quando è presente almeno un eccipiente aggiuntivo, ovvero l'antiagglomerante silice) la silice (biossido di silicio colloidale) è presente in una quantità da circa lo 0 a circa il 5% p/p, dallo 0,1% p/p a circa l'1,5% p/p, da circa lo 0,4% p/p a circa lo 0,8% p/p o da circa lo 0,5% p/p a circa lo 0,6 p/p.

In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un lubrificante. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui è presente almeno un eccipiente aggiuntivo, ovvero un lubrificante, ovvero stearato di

magnesio. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui (quando è presente almeno un eccipiente aggiuntivo, ovvero il lubrificante stearato di magnesio) lo stearato di magnesio è presente in una quantità da circa lo 0,01% p/p a circa il 5% p/p, dallo 0,01% p/p a circa il 2% p/p, dallo 0,1% p/p a circa lo 0,7% p/p o dallo 0,5% p/p a circa lo 0,6% p/p.

In un altro aspetto è la formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un legante. In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui è presente almeno un eccipiente aggiuntivo ovvero un legante, ovvero polivinilpirrolidone (ad es. PVP K29/32). In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui (quando è presente almeno un eccipiente aggiuntivo, ovvero il legante polivinilpirrolidone (ad es. PVP K29/32)) il polivinilpirrolidone è presente in una quantità da circa lo 0,5% p/p a circa il 5% p/p, dall'1% p/p a circa il 3% p/p, dall'1% p/p a circa il 2% p/p o circa il 2% p/p.

In un aspetto è una formulazione in compresse solide ad alto carico comprendente almeno il 60% p/p di ibrutinib ed eccipienti intragranulari ed extragranulari; in cui gli eccipienti intragranulari comprendono mannitolo, sodio laurilsolfato e crospovidone; e gli eccipienti extragranulari comprendono polivinilpirrolidone, sodio laurilsolfato, crospovidone, biossido di silicio colloidale e stearato di magnesio.

In una forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui

gli eccipienti intragranulari comprendono

mannitolo in una quantità da circa il 4% p/p a circa il 7% p/p, da circa il 4% p/p a circa il 6% p/p, o di circa il 5% p/p;

crospovidone in una quantità da circa il 6% p/p a circa il 9% p/p, da circa il 7% p/p a circa l'8% p/p, o di circa il 7,5% p/p; e

sodio laurilsolfato in una quantità da circa lo 0 a circa il 2% p/p, da circa lo 0,5% p/p a circa l'1,5% p/p, o di circa l'1% p/p; e

gli eccipienti extragranulari comprendono

polivinilpirrolidone in una quantità da circa lo 0 a circa il 4% p/p, da circa l'1% p/p a circa il 3% p/p, o di circa il 5% p/p;

sodio laurilsolfato in una quantità da circa il 4% a circa l'8% p/p, da circa il 5% p/p a circa il 7% p/p, o di circa il 6% p/p;

crospovidone in una quantità da circa il 4% p/p a circa il 10% p/p, da circa il 5% p/p a circa il 9% p/p, o di circa il 7,5% p/p;

biossido di silicio colloidale in una quantità da circa lo 0,1% p/p a circa l'1,0% p/p, o da circa lo 0,3% p/p a circa lo 0,8% p/p, o di circa lo 0,5% p/p; e

stearato di magnesio in una quantità da circa lo 0,1% p/p a circa l'1,0% p/p, o da circa lo 0,3% p/p a circa lo 0,8% p/p, o di circa lo 0,5% p/p.

In una forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico comprendente:

- a) da circa il 60% p/p a circa l'80% p/p di ibrutinib,
- b) da circa il 4% p/p a circa il 7% p/p di mannitolo,
- c) da circa il 13% p/p a circa il 16% p/p di crospovidone,
- d) da circa l'1% p/p a circa il 3% p/p di polivinilpirrolidone,
- e) da circa il 5% p/p a circa il 10% p/p di sodio laurilsolfato,
- f) da circa lo 0,1% p/p a circa l'1,0% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- g) da circa lo 0,1% p/p a circa l'1,0% p/p di stearato di magnesio.

Ad esempio, in una forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, comprendente

- a) da circa il 65% p/p a circa il 75% p/p di ibrutinib,
- b) da circa il 4% p/p a circa il 6% p/p di mannitolo,
- c) da circa il 14% p/p a circa il 16% p/p di crospovidone,
- d) da circa l'1% p/p a circa il 3% p/p di polivinilpirrolidone,
- e) da circa il 6% p/p a circa l'8% p/p di sodio laurilsolfato,
- f) da circa lo 0,4% p/p a circa lo 0,6% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- g) da circa lo 0,4% p/p a circa lo 0,6% p/p di stearato di magnesio.

Ad esempio, in un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, comprendente

- a) da circa il 69% p/p a circa il 71% p/p di ibrutinib,
- b) da circa il 4% p/p a circa il 6% p/p di mannitolo,
- c) da circa il 14% p/p a circa il 16% p/p di crospovidone,
- d) da circa l'1,5% p/p a circa il 2,5% di polivinilpirrolidone,
- e) da circa il 6% p/p a circa l'8% p/p di sodio laurilsolfato,
- f) da circa lo 0,4% p/p a circa lo 0,6% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- g) da circa lo 0,4% p/p a circa lo 0,6% p/p di stearato di magnesio.

Ad esempio, in un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, comprendente

- a) circa il 70% p/p di ibrutinib,
- b) circa il 5% p/p di mannitolo,

- c) circa il 15% p/p di crospovidone,
- d) circa il 2% p/p di polivinilpirrolidone,
- e) circa il 7% p/p di sodio laurilsolfato,
- f) circa lo 0,5% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- g) circa lo 0,5% p/p di stearato di magnesio.

Ad esempio, in un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, comprendente

- a) da circa il 69% p/p a circa il 71% p/p di ibrutinib,
- b) da circa il 4% p/p a circa il 6% p/p di mannitolo,
- c) da circa il 7% p/p a circa l'8% p/p di crospovidone (intragranulare),
- d) da circa il 7% p/p a circa l'8% p/p di crospovidone (extragranulare),
- e) da circa lo 0,5% p/p a circa l'1,5% p/p di sodio laurilsolfato (intragranulare),
- f) da circa il 5% p/p a circa il 7% p/p di sodio laurilsolfato (extragranulare),
- g) da circa l'1% p/p a circa il 3% p/p di polivinilpirrolidone,
- h) da circa lo 0,4% p/p a circa lo 0,6% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- i) da circa lo 0,4% p/p a circa lo 0,6% p/p di stearato di magnesio.

Ad esempio, in un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, comprendente

- a) circa il 70% p/p di ibrutinib,
- b) circa il 5% p/p di mannitolo,
- c) circa il 7,5% p/p di crospovidone (intragranulare),

- d) circa il 7,5% p/p di crospovidone (extragranulare),
- e) circa l'1% p/p di sodio laurilsolfato (intragranulare),
- f) circa il 6% p/p di sodio laurilsolfato (extragranulare),
- g) circa il 2% p/p di polivinilpirrolidone,
- h) circa lo 0,5% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- i) circa lo 0,5% p/p di stearato di magnesio.

In un altro aspetto è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui il peso totale di una compressa è di circa 800 mg. In un'altra forma di realizzazione è una compressa solida ad alto carico in cui ibrutinib è in una quantità di circa 560 mg. In un'altra forma di realizzazione è una compressa solida ad alto carico in cui ibrutinib è in forma micronizzata.

In un altro aspetto è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui la formulazione è usata per un dosaggio una volta al giorno. In un'altra forma di realizzazione è una compressa solida ad alto carico in cui la formulazione è in forma di dosaggio orale.

I riferimenti ai metodi di trattamento nei paragrafi di questa descrizione devono essere interpretati come riferimenti ai composti, alle composizioni farmaceutiche e ai medicinali della presente invenzione per l'uso in un metodo per il trattamento del corpo umano (o animale) mediante terapia (o per diagnosi).

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento di una malattia in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto.

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento di una malattia o condizione autoimmune in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente

somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto. In alcune forme di realizzazione, la malattia autoimmune è artrite reumatoide o lupus.

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento di una malattia o condizione eteroimmune in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto.

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento del cancro in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto. In alcune forme di realizzazione, il cancro è un disturbo proliferativo delle cellule B. In alcune forme di realizzazione, il disturbo proliferativo delle cellule B è il linfoma diffuso a grandi cellule B, il linfoma follicolare o la leucemia linfocitica cronica. In alcune forme di realizzazione, il cancro è un tumore maligno a cellule B. In alcune forme di realizzazione, il cancro è un tumore maligno a cellule B selezionato tra leucemia linfocitica cronica (CLL)/linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL), linfoma a cellule mantellari (MCL), linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e mieloma multiplo. In alcune forme di realizzazione, il cancro è un linfoma, una leucemia o un tumore solido. In alcune forme di realizzazione, il cancro è linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare, linfoma linfocitico cronico, leucemia linfocitica cronica, leucemia prolinfocitica a cellule B, linfoma linfoplasmocitico/macroglobulinemia di Waldenström, linfoma splenico della zona marginale, mieloma plasmacellulare, plasmacitoma, linfoma a cellule B della zona marginale extranodale, linfoma a cellule B della zona marginale nodale, linfoma a cellule mantellari, linfoma a grandi

cellule B mediastinico (timico), linfoma a grandi cellule B intravascolare, linfoma effusivo primario, linfoma/leucemia di Burkitt o granulomatosi linfomatoide.

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento della mastocitosi in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto.

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento di osteoporosi o i disturbi del riassorbimento osseo in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto.

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento di una malattia o condizione infiammatoria in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto.

In un altro aspetto, è un metodo di trattamento del lupus in un paziente che necessita di tale trattamento, comprendente somministrare al paziente una quantità terapeuticamente efficace di una composizione o formulazione farmaceutica descritta nel presente contesto.

In un aspetto è un processo per preparare una composizione farmaceutica (ad es. come descritto nel presente contesto) o la formulazione in compresse (ad es. come descritto nel presente contesto), il processo comprendente preparare granuli umidi comprendenti ibrutinib e almeno un eccipiente mediante un metodo di granulazione a umido.

In ulteriori forme di realizzazione è fornito:

- un processo come descritto nel presente contesto, in cui i granuli

umidi comprendono ibrutinib, mannitolo, crospovidone e sodio laurilsolfato

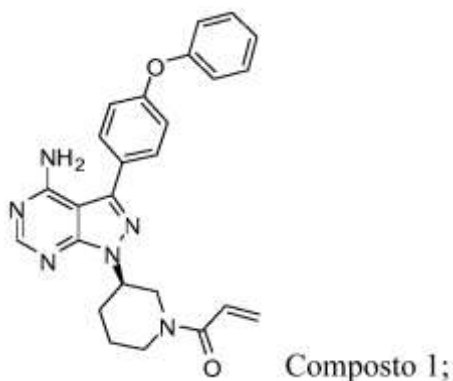
- un processo come descritto nel presente contesto, comprendente inoltre

- a) essiccare i granuli umidi per formare granuli secchi,
- b) macinare i granuli secchi per formare granuli macinati,
- c) mescolare i granuli macinati con eccipienti extragranulari per formare una miscela, e
- d) comprimere la miscela per formare compresse.

- Un processo come descritto nel presente contesto, in cui gli eccipienti extragranulari comprendono polivinilpirrolidone, sodio laurilsolfato, crospovidone, biossido di silicio colloidale e stearato di magnesio

In una forma di realizzazione, il processo può essere descritto con riferimento ai seguenti passi: (i) setacciare ibrutinib micronizzato, sodio laurilsolfato, crospovidone e mannitolo attraverso il macinatore usando un setaccio appropriato; (ii) miscelare ibrutinib micronizzato, sodio laurilsolfato, crospovidone e mannitolo in un miscelatore granulatore ad alto taglio; (iii) granulare con legante povidone dissolto in acqua purificata; (iv) essiccare la massa umida nell'essiccatore a letto fluido; (v) macinare la massa essiccata attraverso il macinatore; (vi) mescolare il materiale macinato con una porzione granulare extra di crospovidone setacciato e sodio laurilsolfato insieme a biossido di silicio colloidale; (vii) i granuli mescolati vengono lubrificati con la porzione extragranulare di stearato di magnesio setacciato in un mescolatore; (viii) la miscela finale viene compressa in compresse usando una macchina di compressione rotativa munita di utensili idonei; (ix) le compresse sono rivestite con pellicola usando una macchina di rivestimento; e (x) confezionare le compresse usando la procedura convenzionale.

In un altro aspetto è una formulazione in compresse solide ad alto carico comprendente ibrutinib, in cui ibrutinib è un composto con la struttura del Composto 1,



e la compressa contiene circa 560 mg di ibrutinib.

In un'altra forma di realizzazione è una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui l'ibrutinib è in forma micronizzata. In un'altra forma di realizzazione, l'ibrutinib è in forma essiccata per nebulizzazione. In un'altra forma di realizzazione, la granulometria è circa o minore di 30 micron. In una forma di realizzazione, l'ibrutinib è in forma micronizzata e la granulometria è di circa 1-30 micron. In un'altra forma di realizzazione, la granulometria è circa o minore di 10 micron. In un'altra forma di realizzazione, la granulometria è <1 micron. In un'altra forma di realizzazione è presente una formulazione in compresse solide ad alto carico, in cui la compressa viene usata per dosaggio orale una volta al giorno.

In un altro aspetto, nel presente contesto vengono forniti metodi per trattare un paziente mediante la somministrazione del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, nel presente contesto è fornito un metodo di inibizione dell'attività della/e tirosina chinasi, come Btk, o di trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione che trarrebbe beneficio dall'inibizione della/e tirosina chinasi, come Btk, in un mammifero, che include somministrare al mammifero una quantità terapeutamente efficace del Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile, un metabolita farmaceuticamente attivo, un profarmaco farmaceuticamente accettabile o un solvato farmaceuticamente accettabile.

In un altro aspetto, nel presente contesto è fornito l'uso del Composto 1 per inibire l'attività della tirosina chinasi di Bruton (Btk) o per il trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione che trarrebbe beneficio dall'inibizione dell'attività della tirosina chinasi di Bruton (Btk).

In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 cristallino viene somministrata a un essere umano. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 amorfo viene somministrata a un essere umano.

In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 cristallino viene somministrata per via orale. In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 amorfo viene somministrata per via orale.

In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 cristallino viene usata per la formulazione di un medicinale per l'inibizione dell'attività della tirosina chinasi. In alcune altre forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 cristallino viene usata per la formulazione di un medicinale per l'inibizione dell'attività della tirosina chinasi di Bruton (Btk). In alcune forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 amorfo viene usata per la formulazione di un medicinale per l'inibizione dell'attività della tirosina chinasi. In alcune altre forme di realizzazione, una composizione farmaceutica comprendente il Composto 1 amorfo viene usata per la formulazione di un medicinale per l'inibizione dell'attività della tirosina chinasi di Bruton (Btk).

In alcune forme di realizzazione, in qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel presente contesto (che includono composizioni, metodi, usi,

formulazioni, terapia combinata, ecc.), il Composto 1, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso, è otticamente puro (vale a dire maggiore del 99% di purezza chirale mediante HPLC). In alcune forme di realizzazione, in qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel presente contesto (che includono composizioni, metodi, usi, formulazioni, terapia combinata, ecc.), il Composto 1, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso, è sostituito con: a) Composto 1, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso, di purezza chirale inferiore; b) 1-((S)-3-(4-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-one, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso di qualsiasi purezza ottica; o c) 1-(3-(4-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-one racemico, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso.

In qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel presente contesto (che includono composizioni, metodi, usi, formulazioni, terapia combinata, ecc.), viene usato il Composto 1 amorfo. In qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel presente contesto (che includono composizioni, metodi, usi, formulazioni, terapia combinata, ecc.), viene usato il Composto 1 cristallino.

In alcune forme di realizzazione, in qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel presente contesto (che includono composizioni, metodi, usi, formulazioni, terapia combinata, ecc.), il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, viene sostituito con un metabolita attivo del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, il metabolita attivo è in una forma cristallina. In alcune forme di realizzazione, il metabolita attivo è in una fase amorfa. In ulteriori forme di realizzazione il metabolita è isolato. In alcune forme di realizzazione, in qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel

presente contesto (che includono composizioni, metodi, usi, formulazioni, terapia combinata, ecc.), il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, viene sostituito con un profarmaco del Composto 1, o un analogo deuterato del Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

Breve descrizione delle figure

Tutte e quattro le figure mostrano un confronto tra il "Trattamento A" (come definito da ora in poi) e il "Trattamento B" (anch'esso definito da ora in poi)

La FIG. 1 mostra la concentrazione plasmatica media lineare-lineare di ibrutinib rispetto ai profili temporali da 0 a 12 ore

La FIG. 2 mostra la concentrazione plasmatica media logaritmica-lineare di ibrutinib rispetto ai profili temporali da 0 a 12 ore

La FIG. 3 mostra la concentrazione plasmatica media lineare-lineare di ibrutinib rispetto ai profili temporali da 0 a 48 ore

La FIG. 4 mostra la concentrazione plasmatica media logaritmica-lineare di ibrutinib rispetto ai profili temporali da 0 a 48 ore

Descrizione dettagliata dell'invenzione

I diversi ruoli svolti dalla segnalazione Btk in varie funzioni delle cellule emopoietiche, ad es. l'attivazione del recettore delle cellule B, suggeriscono che gli inibitori di Btk a piccole molecole, come il Composto 1, sono utili per ridurre il rischio o per trattare una varietà di malattie interessanti da o che interessano molti tipi di cellule della linea emopoietica, che includono, ad es., malattie autoimmuni, condizioni o malattie eteroimmuni, malattie infiammatorie, cancro (ad es., disturbi proliferativi delle cellule B) e disturbi tromboembolici. Inoltre, i composti di inibitori irreversibili di Btk, come il Composto 1, possono essere usati per inibire un piccolo sottoinsieme di altre tirosina chinasi che condividono

l'omologia con la Btk, avendo un residuo di cisteina (che include un residuo Cys 481) che può formare un legame covalente con l'inibitore irreversibile.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni o le formulazioni in compresse comprendenti il Composto 1 possono essere usate nel trattamento di una malattia autoimmune in un mammifero, che include, ma non è limitata a, artrite reumatoide, artrite psoriasica, osteoartrite, malattia di Still, artrite giovanile, lupus, diabete, miastenia grave, tiroidite di Hashimoto, tiroidite di Ord, malattia di Graves, sindrome di Sjögren, sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré, encefalomielite acuta disseminata, malattia di Addison, sindrome opsoclonomioclonico, spondilite anchilosante, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, anemia aplastica, epatite autoimmune, malattia celiaca, sindrome di Goodpasture, porpora idiopatica trombocitopenica, nevrite ottica, sclerodermia, cirrosi biliare primaria, sindrome di Reiter, arterite di Takayasu, arterite temporale, anemia emolitica autoimmune calda, granulomatosi di Wegener, psoriasi, alopecia universale, malattia di Behçet, stanchezza cronica, disautonomia, endometriosi, cistite interstiziale, neuromiotonia, sclerodermia e vulvodinia.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni o le formulazioni in compresse comprendenti il Composto 1 possono essere usate nel trattamento di una malattia o condizione eteroimmune in un mammifero, che includono, ma non sono limitate a, malattia del trapianto contro l'ospite, trapianto, trasfusione, anafilassi, allergie (ad es., allergie a pollini di piante, lattice, farmaci, alimenti, veleni di insetti, peli di animali, forfora di animali, acari della polvere o calice di blatta), ipersensibilità di tipo I, congiuntivite allergica, rinite allergica e dermatite atopica.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni o le formulazioni in compresse comprendenti il Composto 1 possono essere usate nel trattamento di

una malattia infiammatoria in un mammifero, che include, ma non è limitata a, asma, malattia infiammatoria dell'intestino, appendicite, blefarite, bronchiolite, bronchite, borsite, cervicite, colangite, colecistite, colite, congiuntivite, cistite, dacrioadenite, dermatite, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fascite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, epatite, idrosadenite suppurativa, laringite, mastite, meningite, mielite miocardite, miosite, nefrite, ooforite, orchite, osteite, otite, pancreatite, parotite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, polmonite, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, stomatite, sinovite, tendinite, tonsillite, uveite, vaginite, vasculite e vulvite. In alcune forme di realizzazione, la malattia infiammatoria è asma, appendicite, blefarite, bronchiolite, bronchite, borsite, cervicite, colangite, colecistite, colite, congiuntivite, cistite, dacrioadenite, dermatite, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fascite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, epatite, idrosadenite suppurativa, laringite, mastite, meningite, mielite miocardite, miosite, nefrite, ooforite, orchite, osteite, otite, pancreatite, parotite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, polmonite, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, stomatite, sinovite, tendinite, tonsillite, uveite, vaginite, vasculite o vulvite. In alcune forme di realizzazione, la malattia autoimmune è malattia infiammatoria dell'intestino, artrite, lupus, artrite reumatoide, artrite psoriasica, osteoartrite, malattia di Still, artrite giovanile, diabete, miastenia grave, tiroidite di Hashimoto, tiroidite di Ord, malattia di Graves, sindrome di Sjögren, sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré, encefalomielite acuta disseminata, malattia di Addison, sindrome opsoclonio-mioclonio, spondilite anchilosante, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, anemia aplastica, epatite autoimmune, malattia

celiaca, sindrome di Goodpasture, porpora idiopatica trombocitopenica, nevrite ottica, sclerodermia, cirrosi biliare primaria, sindrome di Reiter, arterite di Takayasu, arterite temporale, anemia emolitica autoimmune calda, granulomatosi di Wegener, psoriasi, alopecia universale, malattia di Behçet, stanchezza cronica, disautonomia, endometriosi, cistite interstiziale, neuromiotonia, sclerodermia o vulvodinia.

In ancora altre forme di realizzazione, i metodi descritti nel presente contesto possono essere usati per trattare un cancro, ad esempio disturbi proliferativi delle cellule B, che includono, ma non sono limitati a, linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare, linfoma linfocitico cronico, leucemia linfocitica cronica, leucemia prolinfocitica a cellule B, linfoma linfoplasmocitario/macroglobulinemia di Waldenström, linfoma splenico della zona marginale, mieloma plasmacellulare, plasmocitoma, linfoma a cellule B della zona marginale extranodale, linfoma a cellule B della zona marginale nodale, linfoma a cellule mantellari, linfoma a grandi cellule B mediastinico (timico), linfoma a grandi cellule B intravascolare, linfoma effusivo primario, linfoma/leucemia di Burkitt e granulomatosi linfomatoide.

In ulteriori forme di realizzazione, i metodi descritti nel presente contesto possono essere usati per trattare disturbi tromboembolici, che includono, ma non sono limitati a, infarto del miocardio, angina pectoris (che include angina instabile), riuclusioni o restenosi dopo angioplastica o bypass aortocoronarico, ictus, ischemia transitoria, disturbi occlusivi arteriosi periferici, embolie polmonari e trombosi venose profonde.

Neoplasie ematologiche

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un tumore maligno ematologico in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o

formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1.

In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è un linfoma non Hodgkin (NHL). In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è una leucemia linfocitica cronica (CLL), un linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL), una CLL ad alto rischio o un linfoma non-CLL/SLL. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma follicolare (FL), linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma a cellule mantellari (MCL), macroglobulinemia di Waldenström, mieloma multiplo (MM), linfoma della zona marginale, linfoma di Burkitt, linfoma a cellule B di alto grado non-Burkitt o linfoma a cellule B della zona marginale extranodale. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è leucemia mielogena (o mieloide) acuta o cronica, sindrome mielodisplastica, leucemia linfoblastica acuta o la leucemia linfoblastica acuta a cellule B precursori. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è leucemia linfocitica cronica (CLL). In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma a cellule mantellari (MCL). In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), sottotipo ABC. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), sottotipo GCB. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è macroglobulinemia di Waldenström (WM). In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è mieloma multiplo (MM). In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma di Burkitt. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma follicolare (FL). In alcune forme di realizzazione, il tumore

maligno ematologico è linfoma follicolare trasformato. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma della zona marginale.

In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma non Hodgkin (NHL) recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario, linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario, linfoma follicolare (FL) recidivante o refrattario, CLL recidivante o refrattaria, SLL recidivante o refrattaria, mieloma multiplo recidivante o refrattario, macroglobulinemia di Waldenström recidivante o refrattaria, mieloma multiplo (MM) recidivante o refrattario, linfoma della zona marginale recidivante o refrattario, linfoma di Burkitt recidivante o refrattario, linfoma a cellule B di alto grado non-Burkitt recidivante o refrattario, linfoma a cellule B della zona marginale extranodale recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è leucemia mielogena (o mieloide) acuta o cronica recidivante o refrattaria, sindrome mielodisplastica recidivante o refrattaria, leucemia linfoblastica acuta recidivante o refrattaria o leucemia linfoblastica acuta a cellule B precursori recidivante o refrattaria. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è leucemia linfocitica cronica (CLL) recidivante o refrattaria. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), sottotipo ABC, recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), sottotipo GCB, recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è

macroglobulinemia di Waldenström (WM) recidivante o refrattaria. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è mieloma multiplo (MM) recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma di Burkitt recidivante o refrattario. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è linfoma follicolare (FL) recidivante o refrattario.

In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è un tumore maligno ematologico che è classificato ad alto rischio. In alcune forme di realizzazione, il tumore maligno ematologico è CLL ad alto rischio o SLL ad alto rischio.

I disturbi linfoproliferativi delle cellule B (BCLD) sono neoplasie del sangue e inglobano, tra le altre cose, linfoma non Hodgkin, mieloma multiplo e leucemia. I BCLD possono avere origine nei tessuti linfatici (come nel caso del linfoma) o nel midollo osseo (come nel caso della leucemia e del mieloma) e sono tutti coinvolti nella crescita incontrollata dei linfociti o dei globuli bianchi. Vi sono molti sottotipi di BCLD, ad es. leucemia linfocitica cronica (CLL) e linfoma non Hodgkin (NHL). Il decorso della malattia e il trattamento di BCLD dipendono dal sottotipo di BCLD; tuttavia, persino all'interno di ciascun sottotipo la presentazione clinica, l'aspetto morfologico e la risposta alla terapia sono eterogenei.

I linfomi maligni sono trasformazioni neoplastiche di cellule che risiedono prevalentemente all'interno dei tessuti linfoidei. I due gruppi di linfomi maligni sono linfoma di Hodgkin e linfoma non Hodgkin (NHL). Entrambi i tipi di linfoma si infiltrano nei tessuti reticoloendoteliali. Tuttavia, differiscono nella cellula neoplastica di origine, nel sito della malattia, nella presenza di sintomi sistemici e nella risposta al trattamento (Freedman et al., "Non Hodgkin's Lymphomas" Capitolo 134, Cancer Medicine, (una pubblicazione approvata dell'American

Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003).

Linfomi non Hodgkin

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un linfoma non Hodgkin in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1.

In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento del linfoma non Hodgkin recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, il linfoma non Hodgkin è linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario, linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario, linfoma follicolare recidivante o refrattario o CLL recidivante o refrattaria. I linfomi non Hodgkin (NHL) sono un gruppo diverso di tumori maligni che hanno prevalentemente origine dalle cellule B. NHL può svilupparsi in qualsiasi organo associato al sistema linfatico, come la milza, i linfonodi o le tonsille, e può comparire a qualsiasi età. NHL è spesso caratterizzato da linfonodi ingrossati, febbre e perdita di peso. NHL è classificato come NHL a cellule B o a cellule T. I linfomi correlati a disturbi linfoproliferativi in seguito al trapianto di midollo osseo o di cellule staminali sono solitamente NHL a cellule B. Nello schema di classificazione Working Formulation, NHL è stato suddiviso in categorie di grado basso, intermedio e alto in virtù delle loro storie naturali (si veda "The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project", Cancer 49(1982):2112-2135). I linfomi di grado basso sono indolenti, con una

sopravvivenza mediana da 5 a 10 anni (Horning e Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475). Sebbene la chemioterapia possa indurre remissioni nella maggior parte dei linfomi indolenti, le guarigioni sono rare e la maggior parte dei pazienti alla fine ha una ricaduta, richiedendo ulteriore terapia. I linfomi di grado intermedio e alto sono tumori più aggressivi, ma hanno maggiori possibilità di guarigione con la chemioterapia. Tuttavia, una percentuale significativa di questi pazienti ha una ricaduta e richiede ulteriore trattamento.

Un elenco non limitativo di NHL a cellule B include il linfoma di Burkitt (ad es., linfoma di Burkitt endemico e linfoma di Burkitt sporadico), linfoma cutaneo a cellule B, linfoma cutaneo della zona marginale (MZL), linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL), linfoma diffuso misto a piccole e grandi cellule, linfoma diffuso a piccole cellule scisse, linfoma linfocitico diffuso a piccole cellule, linfoma extranodale della zona marginale a cellule B, linfoma follicolare, linfoma follicolare a piccole cellule scisse (grado 1), linfoma follicolare misto a piccole cellule scisse e grandi cellule (grado 2), linfoma follicolare a grandi cellule (grado 3), linfoma intravascolare a grandi cellule B, linfomatosi intravascolare, linfoma immunoblastico a grandi cellule, linfoma a grandi cellule (LCL), linfoma linfoblastico, linfoma MALT, linfoma a cellule mantellari (MCL), linfoma immunoblastico a grandi cellule, linfoma linfoblastico B precursori, linfoma a cellule mantellari, leucemia linfocitica cronica (CLL)/linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL), linfoma a cellule B della zona marginale extranodale-linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), linfoma a grandi cellule B del mediastino, linfoma a cellule B della zona marginale nodale, linfoma a cellule B della zona marginale splenica, linfoma a cellule B del mediastino primario, linfoma linfoplasmocitario, leucemia a cellule capellute, macroglobulinemia di Waldenström e linfoma primario del sistema nervoso centrale

(SNC). Sono contemplati linfomi non Hodgkin aggiuntivi nell'ambito della presente invenzione e risultano evidenti agli esperti dell'arte.

DLBCL

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un DLCBL in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di DLCBL recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

Come usata nel presente contesto, l'espressione "linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)" si riferisce a una neoplasia dei linfociti B del centro germinativo con un motivo di crescita diffuso e un indice di proliferazione intermedio-alto. I DLBCL rappresentano approssimativamente il 30% di tutti i linfomi e possono presentarsi con svariate varianti morfologiche, che includono i sottotipi centroblastico, immunoblastico, ricco di cellule T/istiociti, anaplastico e plasmoblastico. Le prove genetiche hanno mostrato che vi sono differenti sottotipi di DLBCL. Questi sottotipi sembrano avere prospettive (prognosi) e risposte al trattamento differenti. Il DLBCL può interessare qualsiasi fascia d'età, ma compare per lo più nelle persone anziane (l'età media è intorno ai 60 anni).

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B, sottotipo attivato delle cellule B (ABC-DLBCL), in un individuo che ne necessita, comprendente:

somministrare all'individuo un inibitore irreversibile di Btk in una quantità da 300 mg/giorno fino a, e inclusi, 1000 mg/giorno. Si ritiene che il sottotipo ABC del linfoma diffuso a grandi cellule B (ABC-DLBCL) derivi dalle cellule B post-centro germinativo che vengono arrestate durante la differenziazione plasmatica. Il sottotipo ABC di DLBCL (ABC-DLBCL) rappresenta approssimativamente il 30% delle diagnosi totali di DLBCL. È considerato il meno curabile tra i sottotipi molecolari di DLBCL e, come tale, i pazienti a cui viene diagnosticato ABC-DLBCL presentano tipicamente tassi di sopravvivenza significativamente ridotti in confronto agli individui con altri tipi di DLBCL. L'ABC-DLBCL è più comunemente associato a traslocazioni cromosomiche che deregolano il regolatore principale del centro germinativo BCL6 e a mutazioni che inattivano il gene PRDM1, che codifica un repressore trascrizionale richiesto per la differenziazione delle plasmacellule.

Una via di segnalazione particolarmente rilevante nella patogenesi dell'ABC-DLBCL è quella mediata dal complesso di trascrizione del fattore nucleare (NF)- κ B. La famiglia NF- κ B comprende 5 membri (p50, p52, p65, c-rel e RelB) che formano omo- ed eterodimeri e funzionano come fattori trascrizionali per mediare una varietà di proliferazione, apoptosi, risposte infiammatorie e immunitarie e sono fondamentali per lo sviluppo e la sopravvivenza delle cellule B normali. NF- κ B è ampiamente usato dalle cellule eucariotiche come regolatore dei geni che controllano la proliferazione cellulare e la sopravvivenza cellulare. Come tale, molti tipi differenti di tumori umani hanno una regolazione errata dell'NF- κ B: ovvero, l'NF- κ B è costitutivamente attivo. L'NF- κ B attivo attiva l'espressione dei geni che mantengono la cellula in proliferazione e proteggono la cellula da condizioni che altrimenti ne provocherebbero la morte tramite apoptosi.

La dipendenza di ABC DLBCL da NF- κ B dipende da una via di segnalazione

a monte della chinasi I κ B composto da CARD11, BCL10 e MALT1 (il complesso CBM). L'interferenza con la via CBM estingue la segnalazione di NF- κ B nelle cellule ABC DLBCL e induce l'apoptosi. La base molecolare per l'attività costitutiva della via di NF- κ B è oggetto di attuali ricerche, ma alcune alterazioni somatiche del genoma di ABC-DLBCL esortano chiaramente questa via. Per esempio, le mutazioni somatiche del dominio a spirale avvolta di CARD11 nel DLBCL rendono questa proteina impalcatura di segnalazione in grado di nucleare spontaneamente l'interazione proteina-proteina con MALT1 e BCL10, provocando l'attività di IKK e l'attivazione di NF- κ B. L'attività costitutiva della via di segnalazione del recettore delle cellule B è stata implicata nell'attivazione di NF- κ B in ABC DLBCL con CARD11 di tipo selvatico, e ciò è associato a mutazioni all'interno delle code citoplasmatiche delle subunità CD79A e CD79B del recettore delle cellule B. Le mutazioni attivanti oncogene nell'adattatore di segnalazione MYD88 attivano NF- κ B e interagiscono in sinergia con la segnalazione del recettore delle cellule B nel sostenere la sopravvivenza delle cellule ABC-DLBCL. In aggiunta, le mutazioni inattivanti in un regolatore negativo della via NF- κ B, A20, si verificano quasi esclusivamente in ABC DLBCL.

Infatti, alterazioni genetiche che interessano molteplici componenti della via di segnalazione NF- κ B sono state recentemente identificate in più del 50% dei pazienti con ABC-DLBCL, dove queste lesioni promuovono l'attivazione costitutiva di NF- κ B, contribuendo in tal modo alla crescita del linfoma. Queste includono mutazioni di CARD11 (~10% dei casi), una proteina di impalcatura citoplasmatica specifica dei linfociti che, insieme a MALT1 e BCL10, forma il segnalosoma BCR, che ritrasmette i segnali dai recettori dell'antigene ai mediatori a valle dell'attivazione di NF- κ B. Una frazione persino più grande di casi (~30%) porta lesioni genetiche bialleliche che inattivano il regolatore A20 di NF- κ B negativo. Inoltre, sono stati

osservati alti livelli di espressione dei geni bersaglio NF- κ B nei campioni tumorali ABC-DLBCL. *Si vedano, ad es.*, U. Klein et al., (2008), *Nature Reviews Immunology* 8:22-23; R.E. Davis et al., (2001), *Journal of Experimental Medicine* 194:1861-1874; G. Lentz et al., (2008), *Science* 319:1676-1679; M. Compagno et al., (2009), *Nature* 459:712-721; e L. Srinivasan et al., (2009), *Cell* 139:573-586).

Le cellule DLBCL del sottotipo ABC, come OCI-Ly10, hanno una segnalazione BCR cronicamente attiva e sono molto sensibili all'inibitore di Btk descritto nel presente contesto. L'inibitore irreversibile di Btk descritto nel presente contesto inibisce in modo potente e irreversibile la crescita di OCI-Ly10 (esposizione continua a $EC_{50} = 10$ nM, 1 ora di impulso a $EC_{50} = 50$ nM). In aggiunta, in OCI-Ly10 si osserva l'induzione dell'apoptosi, come mostrato dall'attivazione della caspasi, dalla citometria a flusso dell'annexina-V e dall'aumento della frazione sub-G0. Le cellule sia sensibili sia resistenti esprimono Btk a livelli simili e il sito attivo di Btk è completamente occupato dall'inibitore in entrambe come mostrato usando una sonda di affinità marcata in modo fluorescente. È mostrato che le cellule OCI-Ly10 hanno una segnalazione di BCR cronicamente attiva verso NF- κ B, che viene inibita in modo dose-dipendente dagli inibitori di Btk descritti nel presente contesto. L'attività degli inibitori di Btk nelle linee cellulari studiate nel presente contesto è inoltre caratterizzata dal confronto dei profili di trasduzione del segnale (Btk, PLC γ , ERK, NF- κ B, AKT), dei profili di secrezione di citochine e dei profili di espressione di mRNA, sia con sia senza stimolazione di BCR, e sono state osservate differenze significative in questi profili che portano a biomarcatori clinici che identificano le popolazioni di pazienti più sensibili al trattamento con inibitori di Btk. *Si vedano* il brevetto U.S. n. 7.711.492 e Staudt et al., *Nature*, Vol. 463, 7 gennaio 2010, pagg. 88-92.

Linfoma follicolare

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un linfoma follicolare in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di linfoma follicolare recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

Come usata nel presente contesto, l'espressione "linfoma follicolare" si riferisce a qualsiasi degli svariati tipi di linfoma non Hodgkin in cui le cellule linfomatose sono raggruppate in noduli o follicoli. Il termine follicolare viene usato poiché le cellule tendono a crescere in un motivo circolare, o nodulare, nei linfonodi. L'età media delle persone con questo linfoma è di circa 60 anni.

CLL/SLL

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di una CLL o un SLL in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di CLL o SLL recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

Si ritiene comunemente che la leucemia linfocitica cronica e il linfoma

linfocitico a piccole cellule (CLL/SLL) siano la stessa malattia, con manifestazioni leggermente differenti. Dove cui si raccolgono le cellule cancerose determina se si parla di CLL o SLL. Quando le cellule cancerose vengono trovate principalmente nei linfonodi, in strutture a sagoma di fagiolo di Lima del sistema linfatico (un sistema principalmente di piccoli vasi che si trovano nel corpo), si parla di SLL. L'SLL rappresenta circa il 5-10% di tutti i linfomi. Quando la maggior parte delle cellule del cancro sono nel flusso sanguigno e nel midollo osseo, si parla di CLL.

Sia la CLL sia l'SLL sono malattie a lenta crescita, sebbene CLL, che è molto più comune, tenda a crescere più lentamente. La CLL e l'SLL vengono trattati allo stesso modo. Di solito non sono considerate curabili con i trattamenti standard, ma a seconda dello stadio e del tasso di crescita della malattia, la maggior parte dei pazienti vive più di 10 anni. Occasionalmente, nel corso del tempo, questi linfomi a crescita lenta possono trasformarsi in un tipo di linfoma più aggressivo.

La leucemia linfoide cronica (CLL) è il tipo più comune di leucemia. Si stima che negli Stati Uniti 100.760 persone stiano vivendo con o siano in remissione da CLL. La maggior parte (>75%) delle persone a cui viene appena diagnosticata la CLL ha più di 50 anni. Attualmente il trattamento della CLL si concentra sul controllo della malattia e dei suoi sintomi anziché su una cura definitiva. La CLL viene trattata mediante chemioterapia, radioterapia, terapia biologica o trapianto di midollo osseo. Talvolta i sintomi vengono trattati chirurgicamente (splenectomia, rimozione della milza ingrossata) o mediante radioterapia ("riduzione del volume" dei linfonodi gonfi). Sebbene la CLL progredisca lentamente nella maggior parte dei casi, è considerata generalmente incurabile. Certe CLL sono classificate come ad alto rischio. Come usato nel presente contesto, "CLL ad alto rischio" significa CLL caratterizzata da almeno una delle seguenti: 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) IgVH non

mutata insieme a ZAP-70+ e/o CD38+; o 4) trisomia 12.

Il trattamento della CLL viene tipicamente somministrato quando i sintomi clinici o le conte ematiche del paziente indicano che la malattia è progredita a un punto dove può interessare la qualità di vita del paziente.

La leucemia linfocitica a piccole cellule (SLL) è molto simile alla CLL descritta sopra ed è anch'essa un cancro a cellule B. Nell'SLL i linfociti anomali interessano principalmente i linfonodi. Tuttavia, nella CLL le cellule anomale interessano principalmente il sangue e il midollo osseo. In entrambe le condizioni può essere interessata la milza. L'SLL rappresenta circa 1 su 25 di tutti i casi di linfoma non Hodgkin. Può comparire in qualsiasi momento, dalla giovane età adulta alla vecchiaia, ma è raro sotto i 50 anni. L'SLL è considerato un linfoma indolente. Ciò significa che la malattia progredisce molto lentamente e i pazienti tendono a vivere molti anni dopo la diagnosi. Tuttavia, alla maggior parte dei pazienti viene diagnosticata una malattia in stadio avanzato e, sebbene l'SLL risponda bene a diversi farmaci chemioterapici, è generalmente considerata incurabile. Sebbene alcuni cancri tendano a comparire più spesso in un genere o nell'altro, i casi e i decessi dovuti a SLL sono equamente suddivisi tra uomini e donne. L'età media al momento della diagnosi è di 60 anni.

Sebbene la SLL sia indolente, è persistentemente progressiva. Il motivo usuale di questa malattia è uno di alti tassi di risposta alla radioterapia e/o alla chemioterapia, con un periodo di remissione della malattia. A questo segue, mesi o anni dopo, un'inevitabile ricaduta. Un ritrattamento porta nuovamente a una risposta, ma nuovamente la malattia recidiva. Ciò significa che, sebbene la prognosi a breve termine di SLL sia piuttosto buona, nel tempo, molti pazienti sviluppano complicazioni fatali di malattia recidiva. Considerando l'età degli

individui a cui vengono tipicamente diagnosticate la CLL e l'SLL, vi è la necessità nell'arte di un trattamento semplice ed efficace della malattia, con effetti collaterali minimi che non compromettano la qualità di vita del paziente. L'attuale invenzione soddisfa questa necessità di lunga data nell'arte.

Linfoma a cellule mantellari

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un linfoma a cellule mantellari in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

Come usata nel presente contesto, l'espressione "linfoma a cellule mantellari" si riferisce a un sottotipo di linfoma a cellule B, dovuto a cellule B pre-centro germinativo naive all'antigene CD5 positivo all'interno della zona mantellare che circonda i follicoli del centro germinativo normale. Le cellule MCL generalmente sovraesprimono la ciclina D1 a causa della traslocazione cromosomica t(11:14) nel DNA. Più specificatamente, la traslocazione è in corrispondenza di t(11;14)(q13;q32). Solo circa il 5% dei linfomi è di questo tipo. Le cellule sono di dimensioni da piccole a medie. Gli uomini sono colpiti più spesso. L'età media dei pazienti è intorno ai 60 anni. Quando viene diagnosticato, il linfoma è solitamente diffuso, coinvolgendo i linfonodi, il midollo osseo e, molto

spesso, la milza. Il linfoma a cellule mantellari non è un linfoma a crescita molto rapida, ma è difficile da trattare. Linfoma a cellule B della zona marginale

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un linfoma a cellule B della zona marginale in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento del linfoma a cellule B della zona marginale recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

Come usata nel presente contesto, l'espressione "linfoma a cellule B della zona marginale" si riferisce a un gruppo di neoplasie a cellule B correlate che coinvolgono i tessuti linfoidei nella zona marginale, l'area a chiazze al di fuori della zona del mantello follicolare. I linfomi della zona marginale rappresentano da circa il 5% al 10% dei linfomi. Le cellule in questi linfomi appaiono piccole al microscopio. Vi sono 3 tipi principali di linfomi della zona marginale, che includono il linfoma a cellule B della zona marginale extranodale, il linfoma a cellule B della zona marginale nodale e il linfoma della zona marginale splenica.

MALT

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un MALT in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo

per il trattamento di MALT recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

L'espressione "linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (MALT)", come usata nel presente contesto, si riferisce alle manifestazioni extranodali dei linfomi della zona marginale. La maggior parte dei linfomi MALT è di basso grado, sebbene una minoranza si manifesti inizialmente come linfoma non Hodgkin (NHL) di grado intermedio o evolva dalla forma di basso grado. La maggior parte dei linfomi MALT compare nello stomaco e all'incirca il 70% dei linfomi MALT gastrici è associato all'infezione da *Helicobacter pylori*. Sono state identificate svariate anomalie citogenetiche, la più comune essendo la trisomia 3 o t(11;18). Molti di questi altri linfomi MALT sono stati associati anche a infezioni batteriche o virali. L'età media dei pazienti con linfoma MALT è di circa 60 anni.

Linfoma a cellule B della zona marginale nodale

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un linfoma a cellule B della zona marginale nodale in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento del linfoma a cellule B della zona marginale nodale recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

L'espressione "linfoma a cellule B della zona marginale nodale" si riferisce a un linfoma a cellule B indolente che viene trovato per lo più nei linfonodi. La malattia è rara e rappresenta solo l'1% di tutti i linfomi non Hodgkin (NHL). Viene diagnosticata più comunemente nei pazienti anziani, le donne più predisposte degli uomini. La malattia è classificata come linfoma della zona marginale poiché la mutazione compare nella zona marginale delle cellule B. A causa del suo confinamento nei linfonodi, questa malattia è classificata anche come nodale.

Linfoma a cellule B della zona marginale splenica

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un linfoma a cellule B della zona marginale splenica in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento del linfoma a cellule B della zona marginale splenica recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

L'espressione "linfoma a cellule B della zona marginale splenica" si riferisce a uno specifico linfoma a piccole cellule B di basso grado, che è incorporato nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Le peculiarità caratteristiche sono splenomegalia, linfocitosi moderata con morfologia villosa, modello intrasinusoidale di coinvolgimento di vari organi, specialmente del midollo osseo, e decorso relativamente indolente. In una minoranza di pazienti si osserva una progressione del tumore con aumento delle forme blastiche

e comportamento aggressivo. Studi molecolari e citogenetici hanno mostrato risultati eterogenei, probabilmente per via della mancanza di criteri diagnostici standardizzati.

Linfoma di Burkitt

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un linfoma di Burkitt in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento del linfoma di Burkitt recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace di Composto 1.

L'espressione "linfoma di Burkitt" si riferisce a un tipo di linfoma non Hodgkin (NHL) che interessa comunemente i bambini. È un tipo di linfoma a cellule B altamente aggressivo che spesso inizia in e coinvolge parti del corpo diverse dai linfonodi. Nonostante la sua natura di rapida crescita, il linfoma di Burkitt è spesso curabile con le moderne terapie intensive. Vi sono due grandi tipi di linfoma di Burkitt: le varietà sporadica ed endemica: linfoma di Burkitt endemico: la malattia coinvolge i bambini molto più degli adulti ed è correlata all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nel 95% dei casi. Compare principalmente nell'Africa equatoriale, dove circa la metà di tutti i cancro infantili sono linfomi di Burkitt. Caratteristicamente ha un'elevata probabilità di coinvolgere la mascella, una peculiarità piuttosto distintiva che è rara nella sindrome di Burkitt sporadica. Comunemente coinvolge anche l'addome. Linfoma di Burkitt sporadico: il tipo di linfoma di Burkitt che interessa il resto del mondo, che include Europa e Americhe,

è il tipo sporadico. Anche qui, è principalmente una malattia nei bambini. Il legame con il virus di Epstein-Barr (EBV) non è così forte come con la varietà endemica, sebbene in un paziente su cinque siano presente dimostrazione diretta di infezione da EBV. Più che il coinvolgimento dei linfonodi, è l'addome che è segnatamente interessato in più del 90% dei bambini. Il coinvolgimento del midollo osseo è più comune rispetto a quello nella varietà sporadica.

Macroglobulinemia di Waldenström

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di una macroglobulinemia di Waldenström in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenström recidivante o refrattaria in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

L'espressione "macroglobulinemia di Waldenström", nota anche come linfoma linfoplasmocitico, è un cancro che coinvolge un sottotipo di globuli bianchi chiamati linfociti. È caratterizzata da una proliferazione clonale incontrollata di linfociti B terminalmente differenziati. È anche caratterizzata dalle cellule del linfoma che creano un anticorpo chiamato immunoglobulina M (IgM). Gli anticorpi IgM circolano nel sangue in grandi quantità e provocano l'addensamento della parte liquida del sangue, come uno sciroppo. Ciò può portare a flusso sanguigno diminuito verso molti organi, che può provocare problemi alla vista (per via della

scarsa circolazione nei vasi sanguigni nella parte posteriore degli occhi) e problemi neurologici (come mal di testa, vertigini e confusione) provocati da un flusso sanguigno insufficiente all'interno del cervello. Altri sintomi possono includere stanchezza e debolezza e una tendenza a sanguinare facilmente. L'eziologia sottostante non è compresa completamente, ma sono stati identificati numerosi fattori di rischio, che includono il locus 6p21.3 sul cromosoma 6. Vi è un aumento da 2 a 3 volte del rischio di sviluppare la WM nelle persone con una storia personale di malattie autoimmuni con autoanticorpi e rischi particolarmente elevati associati a epatite, virus dell'immunodeficienza umana e rickettsiosi.

Mieloma multiplo

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un mieloma in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di mieloma recidivante o refrattario in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

Il mieloma multiplo, noto anche come MM, mieloma, mieloma plasmacellulare o malattia di Kahler (da Otto Kahler) è un cancro dei globuli bianchi noti come plasmacellule. Un tipo di cellula B, plasmacellule, sono una parte fondamentale del sistema immunitario responsabile della produzione di anticorpi negli esseri umani e in altri vertebrati. Vengono prodotti nel midollo osseo e trasportati attraverso il sistema linfatico.

Leucemia

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di una leucemia in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità del Composto 1. In certe forme di realizzazione, viene inoltre divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di leucemia recidivante o refrattaria in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una composizione o formulazione in compresse descritta nel presente contesto, comprendente una quantità terapeuticamente efficace del Composto 1.

La leucemia è un cancro del sangue o del midollo osseo caratterizzato da un aumento anomalo delle cellule del sangue, solitamente leucociti (globuli bianchi). Leucemia è un termine ampio che copre uno spettro di malattie. La prima divisione è tra le sue forme acuta e cronica: (i) la leucemia acuta è caratterizzata dal rapido aumento delle cellule del sangue immature. Questo affollamento rende il midollo osseo non in grado di produrre cellule del sangue sane. Nella leucemia acuta è richiesto un trattamento immediato a causa della progressione e dell'accumulazione rapide di cellule maligne, che poi si riversano nel flusso sanguigno e si diffondono ad altri organi del corpo. Le forme acute di leucemia sono le forme più comuni di leucemia nei bambini; (ii) la leucemia cronica si distingue per l'accumulo eccessivo di globuli bianchi relativamente maturi, ma ancora anomali. Impiegando tipicamente mesi o anni per progredire, le cellule vengono prodotte a un tasso molto più elevato rispetto alle cellule normali, dando come risultato molti globuli bianchi anomali nel sangue. La leucemia cronica compare per lo più nelle persone anziane, ma teoricamente

può comparire in qualsiasi fascia d'età. In aggiunta, le malattie vengono suddivise secondo quale tipo di cellula del sangue è interessata. Questa suddivisione divide le leucemie in leucemie linfoblastiche o linfocitiche e leucemie mieloidi o mielogene: (i) leucemie linfoblastiche o linfocitiche, il cambiamento canceroso avviene in un tipo di cellula del midollo che normalmente va a formare linfociti, che sono cellule del sistema immunitario che combattono le infezioni; (ii) leucemie mieloidi o mielogene, il cambiamento canceroso avviene in un tipo di cellula del midollo che normalmente va a formare globuli rossi, alcuni altri tipi di globuli bianchi e piastrine. All'interno di queste categorie principali, vi sono svariate sottocategorie che includono, ma non limitate a, leucemia linfoblastica acuta (ALL), leucemia linfoblastica acuta a cellule B precursori (ALL-B precursori; chiamata anche leucemia linfoblastica B precursori), leucemia mielogena acuta (AML), leucemia mielogena cronica (CML) e leucemia a cellule capellute (HCL). Di conseguenza, nel presente contesto, in certe forme di realizzazione, viene divulgato un metodo per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (ALL), leucemia linfoblastica acuta a cellule B precursori (ALL-B precursori; chiamata anche leucemia linfoblastica B precursori), leucemia mielogena acuta (AML), leucemia mielogena cronica (CML) o della leucemia a cellule capellute (HCL) in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una quantità del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, la leucemia è una leucemia recidivante o refrattaria. In alcune forme di realizzazione, la leucemia è una leucemia linfoblastica acuta (ALL) recidivante o refrattaria, una leucemia linfoblastica acuta a cellule B precursori recidivante o refrattaria (ALL-B precursori; chiamata anche leucemia linfoblastica a cellule B precursori), una leucemia mieloide acuta

(AML) recidivante o refrattaria, una leucemia mieloide cronica (CML) recidivante o refrattaria o una leucemia a cellule capellute (HCL) recidivante o refrattaria.

Per ciascuna delle condizioni sopra menzionate sono noti i sintomi, le prove diagnostiche e le prove prognostiche. Si vedano, ad es., Harrison's Principles of Internal Medicine®, 16^a ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24) e il sistema di classificazione "Revised European American Lymphoma" (REAL) (si veda, ad es., il sito web gestito dal National Cancer Institute).

Sono utili numerosi modelli animali per stabilire un range di dosi terapeuticamente efficaci di composti inibitori irreversibili della Btk, come il Composto 1, per il trattamento di qualsiasi delle malattie precedenti.

L'efficacia terapeutica del Composto 1 per una qualsiasi delle malattie precedenti può essere ottimizzata durante il corso del trattamento. Per esempio, un soggetto che viene trattato può essere sottoposto a una valutazione diagnostica per correlare il sollievo dei sintomi della malattia o delle patologie all'inibizione dell'attività di Btk *in vivo* conseguita somministrando una data dose del Composto 1. I saggi cellulari noti nell'arte possono essere usati per determinare l'attività *in vivo* di Btk in presenza o assenza di un inibitore irreversibile di Btk. Per esempio, dal momento che la Btk attivata è fosforilata in corrispondenza della tirosina 223 (Y223) e della tirosina 551 (Y551), la colorazione immunocitochimica fosfo-specifica delle cellule positive a P-Y223 o P-Y551 può essere usata per rilevare o quantificare l'attivazione della Btk in una popolazione di cellule (ad es., mediante analisi FACS di cellule colorate rispetto a non colorate). Si veda, ad es., Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96:2221-2226. Dunque, la quantità del composto inibitore di Btk che viene somministrata a un soggetto può essere aumentata o diminuita come

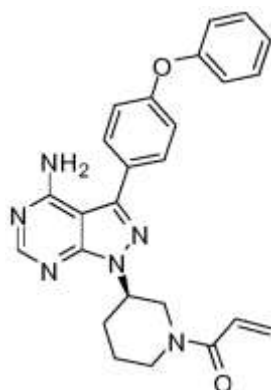
necessario, in modo da mantenere un livello di inibizione di Btk ottimale per il trattamento dello stato di malattia del soggetto. Il Composto 1 può inibire in modo irreversibile Btk e può essere usato per trattare mammiferi affetti da condizioni o malattie dipendenti dalla tirosina chinasi di Bruton o mediate dalla tirosina chinasi di Bruton, che includono, ma non limitate a, cancro, malattie autoimmuni e altre infiammatorie. Il Composto 1 ha mostrato efficacia in un'ampia varietà di malattie e condizioni che sono descritte nel presente contesto.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene usato per la fabbricazione di un medicinale per il trattamento di qualsiasi delle condizioni precedenti (ad es., malattie autoimmuni, malattie infiammatorie, disturbi allergici, disturbi proliferativi delle cellule B o disturbi tromboembolici).

Composto 1 e sali farmaceuticamente accettabili di esso

Il composto inibitore di Btk descritto nel presente contesto (vale a dire il Composto 1) è selettivo per Btk e chinasi aventi un residuo di cisteina in una posizione della sequenza di amminoacidi della tirosina chinasi che è omologa alla posizione della sequenza di amminoacidi della cisteina 481 in Btk. Il composto inibitore di Btk può formare un legame covalente con Cys 481 di Btk (ad es., tramite una reazione di Michael).

"Composto 1" o "1-((R)-3-(4-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-one" o "1-((3R)-3-[4-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il)prop-2-en-1-one" o "2-propen-1-one, 1-[(3R)-3-[4-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidinil-" o ibrutinib o qualsiasi altro nome idoneo si riferisce al composto con la seguente struttura:



Un'ampia varietà di sali farmaceuticamente accettabili è formata dal Composto 1 e include:

- sali di addizione acida formati facendo reagire il Composto 1 con un acido organico, che include acidi mono- e dicarbossilici alifatici, acidi alcanoici fenil-sostituiti, acidi alcanoici idrossilici, acidi alcandioici, acidi aromatici, acidi solfonici alifatici e aromatici, amminoacidi, ecc. e includono, per esempio, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido propionico, acido glicolico, acido piruvico, acido ossalico, acido maleico, acido malonico, acido succinico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido p-toluensolfonico, acido salicilico e simili;
- sali di addizione acida formati facendo reagire il Composto 1 con un acido inorganico, che include acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico, acido iodidrico, acido fluoridrico, acido fosforico e simili.

L'espressione "sali farmaceuticamente accettabili" in riferimento al Composto 1 si riferisce a un sale del Composto 1 che non provoca irritazione significativa a un mammifero al quale viene somministrato e non annulla sostanzialmente l'attività biologica e le proprietà del composto.

Si deve comprendere che un riferimento a un sale farmaceuticamente accettabile include le forme di addizione di solvente (solvati). I solvati contengono quantità stechiometriche o non stechiometriche di un solvente e sono formati durante il processo di formazione del prodotto o di isolamento con solventi farmaceuticamente accettabili come acqua, etanolo, metanolo, metiliterz-butiletere

(MTBE), diisopropiletere (DIPE), etilacetato, isopropilacetato, alcol isopropilico, metilisobutilchetone (MIBK), metiletilchetone (MEK), acetone, nitrometano, tetraidrofurano (THF), diclorometano (DCM), diossano, eptani, toluene, anisolo, acetonitrile e simili. In un aspetto, i solvati vengono formati usando, ma non limitati a, solvente/i di Classe 3. Le categorie di solventi sono definite, per esempio, nella International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (novembre 2005). Gli idrati si formano quando il solvente è acqua, o gli alcolati si formano quando il solvente è alcol. In alcune forme di realizzazione, i solvati del Composto 1, o i sali farmaceuticamente accettabili di esso, vengono preparati o formati in modo opportuno durante i processi descritti nel presente contesto. In alcune forme di realizzazione, i solvati del Composto 1 sono anidri. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, o i sali farmaceuticamente accettabili di esso, esistono in forma non solvatata. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, o i sali farmaceuticamente accettabili di esso, esistono in forma non solvatata e sono anidri.

In ancora altre forme di realizzazione, il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, viene preparato in varie forme, che includono, ma non limitate a, fase amorfa, forme cristalline, forme macinate e forme nanoparticellari. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, è amorfo. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, è amorfo e anidro. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, è cristallino e anidro.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene preparato come delineato nel brevetto US n. 7.514.444.

Certa terminologia

Salvo definito altrimenti, tutti i termini tecnici e scientifici usati nel presente contesto hanno lo stesso significato come è comunemente compreso da un esperto nell'arte a cui appartiene la materia in oggetto rivendicata. Occorre comprendere che la precedente descrizione generale e la seguente descrizione dettagliata sono soltanto esemplificative ed esplicative e non sono limitative di alcuna materia in oggetto rivendicata. In questa domanda di brevetto, l'uso del singolare include il plurale, salvo specificamente dichiarato altrimenti. Si deve notare che, come usato nella specificazione e nelle rivendicazioni allegate, le forme singolari "un/un'", "uno/a" e "il/lo/la" includono i referenti plurali, salvo il contesto detti chiaramente altrimenti. In questa domanda di brevetto, l'uso di "o" significa "e/o", salvo dichiarato altrimenti. Per di più, l'uso del termine "includere" e di altre forme come "includono", "include" e "incluso/a/i/e" non è limitativo.

I titoli di sezione usati nel presente contesto hanno soltanto scopi organizzativi e non devono essere interpretati come limitativi della materia in oggetto descritta.

Il termine "circa", quando usato prima di un valore numerico, indica che il valore può variare entro un range ragionevole, come entro $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$ del valore dichiarato.

Come usato nel presente contesto, il termine "comprendere" intende significare che le composizioni e i metodi, ecc., includono gli elementi citati, ma non ne escludono altri. "Consistente essenzialmente in", quando usato per definire composizioni e metodi, significa escludere altri elementi di qualsiasi

significato essenziale per la combinazione per l'uso inteso, ma non escludere elementi che non interessano materialmente la/e caratteristica/che delle composizioni o dei metodi. "Consistente in" significa escludere gli elementi non specificatamente citati. Le forme di realizzazione definite da ciascuno di questi termini di transizione rientrano nell'ambito di questa invenzione.

Il termine "accettabile" o l'espressione "farmaceuticamente accettabile", in relazione a una formulazione, una composizione o un ingrediente, come usato/a nel presente contesto, significa che non ha alcun effetto dannoso persistente sulla salute generale del soggetto che viene trattato o che non annulla l'attività biologica o le proprietà del composto ed è relativamente atossico.

Come usato nel presente contesto, il termine "agonista" si riferisce a un composto la cui presenza dà come risultato un'attività biologica di una proteina che è la stessa dell'attività biologica risultante dalla presenza di un ligando presente in natura per la proteina, come, per esempio, Btk.

Come usata nel presente contesto, l'espressione "agonista parziale" si riferisce a un composto la cui presenza dà come risultato un'attività biologica di una proteina che è dello stesso tipo di quella risultante dalla presenza di un ligando presente in natura per la proteina, ma di entità inferiore. Come usato nel presente contesto, il termine "antagonista" si riferisce a un composto la cui presenza dà come risultato una diminuzione dell'entità di un'attività biologica di una proteina. In certe forme di realizzazione, la presenza di un antagonista dà come risultato l'inibizione completa di un'attività biologica di una proteina, come, per esempio, Btk. In certe forme di realizzazione, un antagonista è un inibitore.

Come usato nel presente contesto, "miglioramento" dei sintomi di una particolare malattia, disturbo o condizione mediante la somministrazione di un

particolare composto o composizione farmaceutica si riferisce a qualsiasi diminuzione della gravità, ritardo nell'insorgenza, rallentamento della progressione o accorciamento della durata, sia permanente che temporaneo, duraturo o transitorio che può essere attribuito o associato alla somministrazione del composto o della composizione.

"Biodisponibilità" si riferisce alla percentuale del Composto 1 dosato che viene rilasciato nella circolazione generale dell'animale o dell'essere umano che viene studiato. L'esposizione totale ($AUC_{(0-\infty)}$) di un farmaco quando somministrato per via endovenosa è solitamente definito come biodisponibile al 100% (F%). "Biodisponibilità orale" si riferisce alla misura in cui il Composto 1 viene assorbito nella circolazione generale quando la composizione farmaceutica viene assunta per via orale in confronto all'iniezione endovenosa.

"Concentrazione plasmatica sanguigna" si riferisce alla concentrazione del Composto 1 nella componente plasmatica del sangue di un soggetto. È compreso che la concentrazione plasmatica del Composto 1 può variare significativamente tra soggetti, a causa della variabilità rispetto al metabolismo e/o alle possibili interazioni con altri agenti terapeutici. Conformemente a una forma di realizzazione divulgata nel presente contesto, la concentrazione plasmatica sanguigna del Composto 1 può variare da soggetto a soggetto. Allo stesso modo, valori come la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) o tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}), o area totale sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo ($AUC_{(0-\infty)}$) può variare da soggetto a soggetto. A causa di questa variabilità, la quantità necessaria per costituire una "quantità terapeuticamente efficace" del Composto 1 può variare da soggetto a soggetto.

L'espressione "tirosina chinasi di Bruton", come usata nel presente contesto,

si riferisce alla tirosina chinasi di Bruton da *Homo sapiens*, come divulgato, ad es., nel brevetto U.S. n. 6.326.469 (numero di accessione GenBank NP_000052).

Il termine "co-somministrazione" o simili, come usati nel presente contesto, intendono inglobare somministrazione degli agenti terapeutici selezionati ad un singolo paziente e intendono includere regimi di trattamento in cui gli agenti vengono somministrati mediante la via di somministrazione uguale o differente o in un tempo uguale o differente.

Le espressioni "quantità efficace" o "quantità terapeuticamente efficace", come usate nel presente contesto, si riferiscono a una quantità sufficiente di un agente o di un composto che viene somministrato che attenua in parte uno o più sintomi della malattia o della condizione che viene trattata. Il risultato può essere la riduzione e/o l'alleviamento dei segni, dei sintomi o delle cause di una malattia, o qualsiasi altra alterazione desiderata di un sistema biologico. Per esempio, una "quantità efficace" per usi terapeutici è la quantità della composizione, che include un composto come divulgato nel presente contesto, richiesta per fornire una diminuzione clinicamente significativa dei sintomi della malattia senza effetti collaterali avversi eccessivi. Una "quantità efficace" appropriata in qualsiasi caso individuale può essere determinata usando tecniche come uno studio di aumento della dose. L'espressione "quantità terapeuticamente efficace" include, per esempio, una quantità profilatticamente efficace. Una "quantità efficace" di un composto divulgato nel presente contesto è una quantità efficace per conseguire un effetto farmacologico desiderato o un miglioramento terapeutico senza effetti collaterali avversi eccessivi. È compreso che "una quantità efficace" o "una quantità terapeuticamente efficace" può variare da soggetto a soggetto, a causa di variazione nel metabolismo del Composto 1, età, peso, condizioni generali del

soggetto, condizione in trattamento, gravità della condizione in trattamento e giudizio del medico prescrivente. Soltanto a titolo di esempio, le quantità terapeuticamente efficaci possono essere determinate mediante sperimentazione di routine, che include, ma non limitata a, uno studio clinico di aumento della dose.

I termini "potenziamento" o "potenziare" significano aumentare o prolungare la potenza o la durata di un effetto desiderato. A titolo di esempio, "potenziare" l'effetto degli agenti terapeutici si riferisce alla capacità di aumentare o prolungare, in termini di potenza o durata, l'effetto degli agenti terapeutici durante il trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione. Una "quantità efficace di potenziamento", come usata nel presente contesto, si riferisce a una quantità adeguata a potenziare l'effetto di un agente terapeutico nel trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione. Quando usate in un paziente, le quantità efficaci per questo uso dipendono dalla gravità e dal decorso della malattia, del disturbo o della condizione, dalla terapia precedente, dallo stato di salute del paziente e dalla risposta ai farmaci, e dal giudizio del medico curante.

I termini "inibisce", "inibente" o "inibitore" di una chinasi, come usati nel presente contesto, si riferiscono all'inibizione dell'attività enzimatica della fosfotransferasi.

L'espressione "inibitore irreversibile", come usata nel presente contesto, si riferisce a un composto che, al contatto con una proteina bersaglio (ad es., una chinasi), provoca la formazione di un nuovo legame covalente con la o all'interno della proteina, per cui una o più attività biologiche della proteina bersaglio (ad es., attività fosfotransferasi) vengono ridotte o abolite nonostante la successiva presenza o assenza dell'inibitore irreversibile.

L'espressione "inibitore irreversibile di Btk", come usata nel presente

contesto, si riferisce a un inibitore di Btk che può formare un legame covalente con un residuo amminoacidico di Btk. In una forma di realizzazione, l'inibitore irreversibile di Btk può formare un legame covalente con un residuo Cys di Btk; in particolari forme di realizzazione, l'inibitore irreversibile può formare un legame covalente con un residuo Cys 481 (o un omologo di esso) di Btk o un residuo di cisteina nella corrispondente posizione omologa di un'altra tirosina chinasi.

Il termine "modulare", come usato nel presente contesto, significa interagire con un bersaglio direttamente o indirettamente in modo da alterare l'attività del bersaglio, che include, soltanto a titolo di esempio, potenziare l'attività del bersaglio, inibire l'attività del bersaglio, limitare l'attività del bersaglio o estendere l'attività del bersaglio.

Come usato nel presente contesto, il termine "modulatore" si riferisce a un composto che altera l'attività di una molecola. Per esempio, un modulatore può provocare un aumento o una diminuzione dell'entità di una certa attività di una molecola in confronto all'entità dell'attività in assenza del modulatore. In certe forme di realizzazione, un modulatore è un inibitore, che diminuisce l'entità di una o più attività di una molecola. In certe forme di realizzazione, un inibitore impedisce completamente una o più attività di una molecola. In certe forme di realizzazione, un modulatore è un attivatore, che aumenta l'entità dell' almeno un'attività di una molecola. In certe forme di realizzazione, la presenza di un modulatore dà come risultato un'attività che non si verifica in assenza del modulatore.

L'espressione "quantità profilatticamente efficace", come usata nel presente contesto, si riferisce alla quantità di una composizione applicata a un paziente che attenua in una certa misura uno o più sintomi di una malattia, una condizione o un disturbo che viene trattato. In tali applicazioni profilattiche, tali

quantità possono dipendere dallo stato di salute del paziente, dal peso e simili. È considerato ben entro le competenze dell'arte determinare tali quantità profilatticamente efficaci mediante sperimentazione di routine, che include, ma non limitata a, un trial clinico di aumento della dose.

Il termine "individuo", "soggetto" o "paziente" come usato nel presente contesto si riferisce a un animale che è oggetto di trattamento, osservazione o esperimento. Soltanto a titolo di esempio, un soggetto può essere, ma non limitato a, un mammifero, che include, ma non limitato a, un essere umano. L'espressione "granulazione a umido", come usata nel presente contesto, si riferisce alla formazione di granuli usando un liquido di granulazione (acqua, solvente organico o una soluzione).

L'espressione "granulazione a secco", se/come usata nel presente contesto, si riferisce alla formazione di granuli senza l'uso di un liquido di granulazione (acqua, solvente organico o una soluzione).

L'espressione "formulazione in compresse solide ad alto carico", come usata nel presente contesto, si riferisce a una formulazione in compresse solide contenente almeno il 60% p/p di ibrutinib per compressa.

Come usato nel presente contesto, IC_{50} si riferisce a una quantità, una concentrazione o un dosaggio di un particolare composto di prova che consegue un'inibizione del 50% di una risposta massima, come l'inibizione di Btk, in un saggio che misura tale risposta.

Come usato nel presente contesto, EC_{50} si riferisce a un dosaggio, una concentrazione o una quantità di un particolare composto di prova che stimola una risposta dose-dipendente al 50% dell'espressione massima di una particolare risposta che è indotta, causata o potenziata dal particolare composto di prova.

Composizioni/Formulazioni farmaceutiche

Una composizione farmaceutica o una formulazione farmaceutica, come usata nel presente contesto, si riferisce a una miscela del Composto 1 con altri componenti chimici, come veicoli, stabilizzanti, diluenti, agenti disperdenti, agenti di sospensione, agenti addensanti e/o eccipienti. La composizione farmaceutica facilita la somministrazione del composto a un mammifero. I composti possono essere usati singolarmente o in combinazione con uno o più agenti terapeutici come componenti di miscele.

L'espressione "combinazione farmaceutica" come usata nel presente contesto significa un prodotto che risulta dalla miscelazione o combinazione di più di un ingrediente attivo e include combinazioni sia fisse sia non fisse degli ingredienti attivi. L'espressione "combinazione fissa" significa che gli ingredienti attivi, ad es. Composto 1 e un co-agente, sono entrambi somministrati simultaneamente a un paziente sotto forma di una singola entità o dosaggio. L'espressione "combinazione non fissa" significa che gli ingredienti attivi, ad es. Composto 1 e un co-agente, sono entrambi somministrati a un paziente come entità separate simultaneamente, contemporaneamente o in sequenza con nessun limite di tempo di intervento specifico, in cui tale somministrazione fornisce livelli efficaci dei due composti nel corpo del paziente. Quest'ultimo si applica anche alla terapia cocktail, ad es. la somministrazione di tre o più ingredienti attivi.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 cristallino viene incorporato in composizioni farmaceutiche per fornire forme di dosaggio orale solide, come polveri, formulazioni a rilascio immediato, formulazioni a rilascio controllato, formulazioni a dissoluzione rapida, compresse, capsule, pillole, formulazioni a rilascio ritardato, formulazioni a rilascio prolungato, formulazioni a rilascio pulsatile,

formulazioni multiparticellari e formulazioni miste a rilascio immediato e controllato.

In alcune forme di realizzazione, il diluente è selezionato dal gruppo consistente in lattosio, saccarosio (ad es., Dipac[®]), destrosio, destrati, maltodestrina, mannitolo, xilitolo (ad es., Xylitab[®]), sorbitolo, ciclodestrine, fosfato di calcio, solfato di calcio, amidi, amidi modificati, cellulosa, cellulosa microcristallina (ad es., Avicel[®]), microcellulosa e talco.

In un aspetto, una formulazione ad alto carico di ibrutinib può essere vantaggiosa in quanto consente la somministrazione di una compressa per dose. Attualmente l'ibrutinib può essere usato in clinica a una dose di 420 mg o 560 mg (che può essere somministrata per via orale in tre o quattro capsule comprendenti 140 mg di ibrutinib per capsula), e perciò le formulazioni in compresse ad alto carico sono di beneficio. Tuttavia, le formulazioni in compresse ad alto carico che soddisfano proprietà farmaceuticamente accettabili, come comprimibilità, compattabilità, scorrevolezza dei granulati, densità dei granulati, integrità durante la fabbricazione, spedizione e immagazzinaggio, durezza adeguata, stabilità, deglutibilità e proprietà di disintegrazione idonee quando somministrate, sono considerevolmente più difficili da preparare rispetto alle formazioni in capsule a causa del quantitativo/della quantità limitato/a di eccipienti che possono essere usati per regolare le proprietà della compressa. Inoltre, le formulazioni in compresse tendono ad avere C_{max} inferiore in confronto alle formulazioni in capsule a causa del processo della loro disintegrazione e del loro assorbimento dopo la somministrazione, specialmente per l'ibrutinib che ha una solubilità in acqua molto bassa. È una sfida preparare formulazioni in compresse ad alto carico di ibrutinib che possiedano sia proprietà farmaceuticamente accettabili sia proprietà PK desiderate, come C_{max} elevata, comparabile o sufficiente.

Per quanto riguarda la deglutibilità, può essere un vantaggio della presente invenzione che la composizione farmaceutica (ad es. la formulazione in compresse farmaceutiche ad alto carico) abbia una buona deglutibilità (ad es. anche nei pazienti anziani), nonostante il fatto che l'ingrediente attivo (ibrutinib) effettivo sia maggiore (ad es. 420 mg o 560 mg in confronto al prodotto in capsule da 140 mg che è oggetto dell'attuale approvazione della FDA). Il motivo di ciò può essere legato alle misure/dimensioni della formulazione farmaceutica (ad es., compressa ad alto carico), che possono essere paragonabili (o favorevoli) quando in confronto con il noto prodotto in capsule da 140 mg. Ad esempio, in un aspetto, la formulazione in compresse può essere di una certa dimensione. Quando si considerano le dimensioni, la capsula che è attualmente approvata dalla US FDA ha una lunghezza di circa 21,7 mm e uno spessore di circa 7,6 mm. Lo spessore della capsula è uniforme, data la sua sagoma cilindrica. Tuttavia, con le compresse vengono dati larghezza e spessore, in considerazione della sagoma non cilindrica. La sagoma della compressa è piuttosto un rettangolo oblungo o allungato (o anche una sagoma ovale, o un cerchio se le dimensioni lo consentono, ad es. se la circonferenza è minore di 15 mm, ad esempio minore di 10 mm), avente dunque le seguenti dimensioni:

una lunghezza (che è la dimensione più grande; che è la misura della distanza più lunga tra un'estremità della superficie del rettangolo oblungo/allungato e l'altra, a condizione che la distanza sia parallela ai bordi dritti più lunghi di detta superficie del rettangolo oblungo/allungato; a cui ci si può anche riferire come la distanza più lunga lungo l'asse longitudinale);

una larghezza (che è la misura della distanza più grande perpendicolare alla lunghezza della superficie oblunga/rettangolare e nello stesso piano di detta

superficie); e uno spessore (che è affine alla "profondità" della compressa, ed è la distanza più grande dall'estremità superiore all'estremità inferiore della compressa, perpendicolare alla lunghezza e alla larghezza, e che si estende fuori dal piano della superficie del rettangolo oblungo/allungato).

Dunque, ai fini del presente contesto (e salvo altrimenti specificato), oblungo ingloba una sagoma rettangolare allungata, un ovale e (quando lunghezza/larghezza sono sostanzialmente le stesse) un cerchio. Tuttavia, in alcune forme di realizzazione, ad es. per formulazioni comprendenti una dose di ibrutinib maggiore di 140 mg, in un aspetto, la sagoma della formulazione in compresse non è un cerchio (ciò può essere chiaro, per esempio, quando alla lunghezza/larghezza viene data una dimensione differente negli esempi descritti nel seguito).

In un aspetto, vengono fornite formulazioni in compresse come descritto nel presente contesto e con le seguenti dimensioni:

(i) comprendente 140 mg di ibrutinib e in cui la lunghezza è minore di 10 mm (ad es. tra 5 e 10 mm, come tra 8 e 10 mm, ad es. circa 9 mm), la larghezza è minore di 10 mm (ad es. tra 5 e 10 mm, come tra 8 e 10 mm, ad es. circa 9 mm) e lo spessore è minore di 5 mm (ad es. tra 3 e 5 mm, come circa 4 o circa 4,5 mm); in un aspetto, una tale forma di realizzazione può avere dimensioni tali che la lunghezza e la larghezza siano sostanzialmente le stesse, formando così un cerchio, ma allo stesso modo tale sagoma della compressa può essere un rettangolo allungato o un ovale;

(ii) comprendente 280 mg di ibrutinib e in cui la lunghezza è minore di 20 mm (ad es. tra 10 e 20 mm, come tra 12 e 20 mm, ad es. circa 15 mm), la larghezza è minore di 10 mm (ad es. tra 5 e 10 mm, come tra 8 e 10 mm, ad es. circa 7 mm) e lo spessore è minore di 7 mm (ad es. tra 4 e 7 mm, come circa 5 o

circa 5,5 mm); in un aspetto, una tale forma di realizzazione può essere un rettangolo allungato o un ovale (ma, in un aspetto non è un cerchio);

(iii) comprendente 420 mg di ibrutinib e in cui la lunghezza è minore di 20 mm (ad es. tra 10 e 20 mm, come tra 15 e 20 mm, ad es. circa 17 o 17,5 mm), la larghezza è minore di 10 mm (ad es. tra 5 e 10 mm, come tra 8 e 10 mm, ad es. circa 7 o 7,5 mm) e lo spessore è minore di 8 mm (ad es. tra 4 e 8 mm, come circa 6 o circa 6,5 mm); in un aspetto, una tale forma di realizzazione può essere un rettangolo allungato o un ovale (ma, in un aspetto non è un cerchio);

(iv) in cui la lunghezza è minore di 20 o 21 mm (ad es. tra 12 e 21 mm, come tra 14 e 21 mm o tra 16 e 20 mm, ad es. circa 19 mm), la larghezza è minore di 10 mm (ad es. tra 6 e 10 mm, come tra 7 e 9 mm, ad es. circa 8 mm) e lo spessore è minore di 9 mm (ad es. tra 5 e 9 mm, come circa 7 o circa 7,5 mm); in un aspetto, le formulazioni con tali dimensioni comprendono 560 mg di ibrutinib; in un aspetto, tali forme di realizzazione possono essere rettangoli allungati od ovali (ma, in un aspetto, non sono cerchi);

(v) in cui la lunghezza è minore di 25 mm (ad es. tra 12 e 25 mm, come tra 14 e 25 mm o tra 16 e 24 mm o tra 18 e 23 mm, ad es. circa 19 mm, circa 21 mm o circa 22 mm), la larghezza è minore di 12 mm (ad es. tra 7 e 12 mm, come tra 8 e 11 mm, ad es. circa 8 mm, circa 10 mm o circa 10,5 mm) e lo spessore è minore di 9 mm (ad es. tra 5 e 9 mm, come circa 6 o circa 6,5 mm); in un aspetto, le formulazioni con tali dimensioni comprendono 560 mg di ibrutinib, 700 mg di ibrutinib o 840 mg di ibrutinib; in un aspetto, tali forme di realizzazione possono essere rettangoli allungati od ovali (ma, in un aspetto, non sono cerchi).

Nel presente contesto possono essere descritte formulazioni in compresse specifiche con dimensioni (ad es. negli esempi nel seguito).

Dato il peso complessivo della compressa, in particolare per le dosi ad alto carico, è un vantaggio in termini di deglutibilità che la compressa abbia dimensioni/misure relativamente piccole o favorevoli.

In un aspetto, il peso totale di una compressa è in una quantità di circa 800 mg (ad es. per la dose di ibrutinib da 560 mg). In altri aspetti, il peso totale del nucleo della compressa (senza il rivestimento) può essere: tra circa 350 e 450 mg (ad es. per una dose di ibrutinib da 280 mg); tra circa 550 e 650 mg (ad es. per una dose di ibrutinib da 420 mg); tra circa 700 e 900 mg (ad es. per una dose di ibrutinib da 560 mg); e/o tra circa 1100 e 1300 mg (ad es. per una dose di ibrutinib da 840 mg).

È un oggetto dell'invenzione fornire formulazioni con un'adeguata biodisponibilità (ad es. una biodisponibilità favorevole in confronto alla capsula già approvata dalla FDA). Perciò, in un aspetto, viene fornita una formulazione in cui:

- il GMR (rapporto medio geometrico) va dal 75% al 92% (ad es. dall'80 all'85%) per C_{max} ;
- il GMR per AUC_{ultima} va dall'85% al 110% (ad es. dall'85 al 100% o dall'85 al 95%); e/o
- il GMR per AUC_{inf} (o AUC_{∞}) va dall'80% al 105% (ad es. dal 95 al 105%).

Tali peculiarità relative all'esposizione possono essere parte di qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel presente contesto.

In alcune forme di realizzazione, l'agente disintegrante è selezionato dal gruppo consistente in amido naturale, un amido pregelatinizzato, un amido di sodio, metilcellulosa cristallina, metilcellulosa (ad es., Methocel®), croscarmellosa, croscarmellosa sodica, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, carbossimetilcellulosa reticolata, croscarmellosa reticolata, amido reticolato come

glicolato di amido sodico, polimero reticolato come crospovidone, polivinilpirrolidone reticolato, alginato di sodio, un'argilla e una gomma.

In alcune forme di realizzazione, il legante è polivinilpirrolidone (ad es., PVP K15, PVP K19, PVP K25, PVP K30, Povidone® CL, Kollidon® CL, Poliplasdone® XL-10 e Povidone® K-12).

In alcune forme di realizzazione, il tensioattivo è il sodio laurilsolfato.

In alcune forme di realizzazione, il lubrificante è stearato di magnesio.

Oltretutto, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente contesto, che includono il Composto 1, possono essere formulate in qualsiasi forma di dosaggio idonea, che include, ma non limitata a, forme di dosaggio orali solide, formulazioni a rilascio controllato, formulazioni a dissoluzione rapida, formulazioni effervescenti, compresse, polveri, pillole, capsule, formulazioni a rilascio ritardato, formulazioni a rilascio prolungato, formulazioni a rilascio pulsatile, formulazioni multiparticellari e formulazioni miste a rilascio immediato e a rilascio controllato.

In alcune forme di realizzazione, le forme di dosaggio solide divulgate nel presente contesto possono essere sotto forma di compressa, che includono una compressa in sospensione, una compressa a dissoluzione rapida, una compressa a disintegrazione mediante morso, una compressa a disintegrazione rapida, una compressa effervescente o una pastiglia. In altre forme di realizzazione, la formulazione farmaceutica è sotto forma di polvere. In ancora altre forme di realizzazione, la formulazione farmaceutica è sotto forma di compressa, che include, ma non limitata a, una compressa a dissoluzione rapida. In aggiunta, le formulazioni farmaceutiche descritte nel presente contesto possono essere somministrate come capsula singola o in forma di dosaggio a capsule multiple. In alcune forme di realizzazione, la formulazione farmaceutica

viene somministrata in due, o tre o quattro compresse.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni descritte nel presente contesto vengono preparate miscelando particelle del Composto 1 con uno o più eccipienti farmaceutici per formare una composizione di mescola in massa. Quando si fa riferimento a queste composizioni di mescola in massa come omogenee, significa che le particelle del Composto 1 sono disperse uniformemente in tutta la composizione, in modo che la composizione possa essere facilmente suddivisa in forme di dosaggio unitario ugualmente efficaci, come compresse, pillole e capsule. I dosaggi unitari individuali possono anche includere rivestimenti in pellicola, che si disintegrano all'ingestione orale o al contatto con il diluente.

Le composizioni o formulazioni farmaceutiche descritte nel presente contesto possono inoltre includere agente aromatizzante, agente edulcorante, colorante, antiossidante, conservante o una o più combinazioni di essi. In ancora altri aspetti, usando procedure di rivestimento standard, come quelle descritte in Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edizione (2000), viene fornito un rivestimento in pellicola attorno alla formulazione del Composto 1. In una forma di realizzazione, alcune o tutte le particelle del Composto 1 sono rivestite. In un'altra forma di realizzazione, alcune o tutte le particelle del Composto 1 sono microincapsulate. In ancora un'altra forma di realizzazione, le particelle del Composto 1 non sono microincapsulate e non sono rivestite.

Gli antiossidanti idonei per l'uso nelle composizioni o formulazioni descritte nel presente contesto includono, per esempio, ad es. idrossitoluene butilato (BHT), ascorbato di sodio e tocoferolo.

Si deve apprezzare che vi è una notevole sovrapposizione tra gli additivi usati nelle forme di dosaggio solide descritte nel presente contesto. Dunque, gli

additivi sopra elencati devono essere considerati come puramente esemplificativi, e non limitativi, dei tipi di additivi che possono essere inclusi nelle composizioni o formulazioni descritte nel presente contesto. Le quantità di tali additivi possono essere facilmente determinate da un esperto dell'arte, secondo le particolari proprietà desiderate.

Le compresse che sono state compresse sono forme di dosaggio solide preparate compattando la miscela in massa delle formulazioni descritte sopra. In varie forme di realizzazione, le compresse che sono state compresse che sono progettate per dissolversi in bocca includono uno o più agenti aromatizzanti. In altre forme di realizzazione, le compresse che sono state compresse includono una pellicola che circonda la compressa che è stata compressa finale. In alcune forme di realizzazione, il rivestimento in pellicola può fornire un rilascio ritardato del Composto 1 dalla formulazione. In altre forme di realizzazione, il rivestimento in pellicola aiuta la compliance del paziente (ad es., rivestimenti Opadry® o rivestimento di zucchero). I rivestimenti in pellicola, che includono Opadry®, vanno tipicamente da circa l'1% a circa il 3% del peso della compressa. In altre forme di realizzazione, le compresse che sono state compresse includono uno o più eccipienti.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni o formulazioni descritte nel presente contesto possono essere formulate come forme di dosaggio orale a rilascio ritardato con rivestimento enterico, vale a dire come una forma di dosaggio orale di una composizione farmaceutica come descritta nel presente contesto che utilizza un rivestimento enterico per interessare il rilascio nell'intestino tenue del tratto gastrointestinale. La forma di dosaggio con rivestimento enterico può essere una compressa/elemento stampato compresso o stampato o estruso (rivestito o non rivestito) contenente granuli, polvere, pellet, sferette o particelle dell'ingrediente

attivo e/o altri componenti della composizione, che sono essi stessi rivestiti o non rivestiti. La forma di dosaggio orale con rivestimento enterico può anche essere una capsula (rivestita o non rivestita) contenente pellet, granuli o granuli del veicolante solido o della composizione, che sono essi stessi rivestiti o non rivestiti.

L'espressione "rilascio ritardato" come usata nel presente contesto si riferisce all'erogazione in modo che il rilascio possa essere effettuato in corrispondenza di una ubicazione generalmente prevedibile nel tratto intestinale, più distale rispetto a quello che sarebbe stato effettuato se non ci fossero state alterazioni del rilascio ritardato. In alcune forme di realizzazione il metodo per ritardare il rilascio è il rivestimento. Qualsiasi rivestimento deve essere applicato a uno spessore sufficiente in modo che l'intero rivestimento non si dissolva nei fluidi gastrointestinali a un pH inferiore a circa 5, ma si dissolva a un pH di circa 5 o superiore. Si prevede che qualsiasi polimero anionico che esibisce un profilo di solubilità dipendente dal pH possa essere usato come rivestimento enterico nei metodi e nelle composizioni descritti nel presente contesto per conseguire l'erogazione nel tratto gastrointestinale inferiore. In alcune forme di realizzazione i polimeri descritti nel presente contesto sono polimeri carbossilici anionici. In altre forme di realizzazione, i polimeri e le miscele compatibili di essi, e alcune delle loro proprietà, includono, ma non sono limitati a:

gommalacca, chiamata anche lacca purificata, un prodotto raffinato ottenuto dalla secrezione resinosa di un insetto. Questo rivestimento si dissolve in mezzi di pH >7;

Polimeri acrilici. Le prestazioni dei polimeri acrilici (principalmente la loro solubilità nei fluidi biologici) possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. Esempi di polimeri acrilici idonei includono copolimeri di acido metacrilico e copolimeri di metacrilato di ammonio. Le serie Eudragit E, L, S, RL, RS e NE (Rohm Pharma)

sono disponibili come solubilizzate in solvente organico, dispersione acquosa o polveri secche. Le serie Eudragit RL, NE e RS sono insolubili nel tratto gastrointestinale ma sono permeabili e vengono usate principalmente per mirare il colon. Le serie Eudragit E si dissolvono nello stomaco. Le serie Eudragit L, L-30D e S sono insolubili nello stomaco e si dissolvono nell'intestino;

derivati della cellulosa. Esempi di derivati della cellulosa idonei sono: etilcellulosa; miscele di reazione di esteri di acetato parziali di cellulosa con anidride ftalica. Le prestazioni possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. Lo ftalato acetato di cellulosa (CAP) si dissolve a pH >6. Aquateric (FMC) è un sistema a base acquosa ed è uno pseudolatex CAP essiccato per nebulizzazione con particelle <1 µm. Altri componenti in Aquateric possono includere pluronic, Tween e monogliceridi acetilati. Altri derivati della cellulosa idonei includono: trimellitato di acetato di cellulosa (Eastman); metilcellulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato di idrossipropilmetilcellulosa (HPMCP); succinato di idrossipropilmetilcellulosa (HPMCS); e succinato di idrossipropilmetilcellulosa acetato (ad es., AQOAT (Shin Etsu)). Le prestazioni possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. Per esempio, sono idonei HPMCP come gradi HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. Le prestazioni possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. Per esempio, i gradi idonei di succinato di idrossipropilmetilcellulosa acetato includono, ma non sono limitati a, AS-LG (LF), che si dissolve a pH 5, AS-MG (MF), che si dissolve a pH 5,5, e AS-HG (HF), che si dissolve a pH più elevato. Questi polimeri sono offerti come granuli o come polveri fini per dispersioni acquose; ftalato di polivinilacetato (PVAP). Il PVAP si dissolve a pH >5 ed è molto meno permeabile al vapore acqueo e ai fluidi gastrici.

In alcune forme di realizzazione, il rivestimento può contenere, e

solitamente contiene, un plastificante e possibilmente altri eccipienti di rivestimento, come coloranti, talco e/o stearato di magnesio, che sono ben noti nell'arte. I plastificanti idonei includono trietilcitrate (Citroflex 2), triacetina (gliceriltriacetato), acetiltriethylcitrate (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicole 400), dietilftalato, tributilcitrate, monogliceridi acetilati, glicerolo, esteri di acidi grassi, propilenglicole e dibutilftalato. In particolare, i polimeri acrilici carbossilici anionici contengono solitamente il 10-25% in peso di un plastificante, specialmente dibutilftalato, polietilenglicole, trietilcitrate e triacetina. Per applicare i rivestimenti vengono impiegate tecniche di rivestimento convenzionali, come rivestimento per nebulizzazione o in vasca. Lo spessore del rivestimento deve essere sufficiente a garantire che la forma di dosaggio orale rimanga intatta fino al raggiungimento del sito desiderato di erogazione topica nel tratto intestinale.

Coloranti, agenti distaccanti, tensioattivi, agenti antischiuma, lubrificanti (ad es. cera di carnuba o PEG) possono essere aggiunti ai rivestimenti, oltre ai plastificanti, per solubilizzare o disperdere il materiale di rivestimento e per migliorare le prestazioni di rivestimento e il prodotto rivestito.

In altre forme di realizzazione, le formulazioni descritte nel presente contesto, che includono il Composto 1, vengono erogate usando una forma di dosaggio pulsatile. Una forma di dosaggio pulsatile è capace di fornire uno o più impulsi di rilascio immediato in corrispondenza di punti temporali predeterminati dopo uno scarto temporale controllato o in corrispondenza di siti specifici. Molti altri tipi di sistemi a rilascio controllato sono noti agli esperti dell'arte e sono idonei per l'uso con le formulazioni descritte nel presente contesto. Esempi di tali sistemi di erogazione includono, ad es., sistemi a base di polimeri, come acido polilattico e poliglicolico, polianidridi e policaprolattone; matrici porose, sistemi a

base di non polimeri che sono lipidi, che includono steroli, come colesterolo, esteri del colesterolo e acidi grassi, o grassi neutri, come mono-, di- e trigliceridi; sistemi di rilascio di idrogel; sistemi silastici; sistemi a base di peptidi; rivestimenti in cera, forme di dosaggio bioerodibili, compresse che sono state compresse usando leganti convenzionali e simili. Si vedano, ad es., Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pagg. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2^a Ed., pagg. 751-753 (2002); brevetti U.S. nn. 4.327.725, 4.624.848, 4.968.509, 5.461.140, 5.456.923, 5.516.527, 5.622.721, 5.686.105, 5.700.410, 5.977.175, 6.465.014 e 6.932.983.

In alcune forme di realizzazione, vengono fornite formulazioni farmaceutiche che includono particelle del Composto 1 e almeno un agente disperdente o un agente di sospensione per la somministrazione orale a un soggetto. Le formulazioni possono essere in polvere e/o granuli per sospensione e, alla mescolanza con acqua, viene ottenuta una sospensione sostanzialmente uniforme.

Si deve apprezzare che esiste una sovrapposizione tra gli additivi sopra elencati usati nelle dispersioni o sospensioni acquose descritte nel presente contesto, dal momento che un dato additivo è spesso classificato in modo differente dai differenti professionisti del settore o è comunemente usato per qualsiasi delle svariate funzioni differenti. Dunque, gli additivi sopra elencati devono essere presi come puramente esemplificativi e non limitativi dei tipi di additivi che possono essere inclusi nelle formulazioni descritte nel presente contesto. Le quantità di tali additivi possono essere facilmente determinate da un esperto dell'arte, secondo le particolari proprietà desiderate.

Regimi di dosaggio e trattamento

In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 che viene somministrata a un mammifero è da 300 mg/giorno fino a, e inclusi, 1000 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 che viene somministrata a un mammifero è da 420 mg/giorno fino a, e inclusi, 840 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 che viene somministrata a un mammifero è di circa 420 mg/giorno, circa 560 mg/giorno o circa 840 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 che viene somministrata a un mammifero è di circa 420 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 che viene somministrata a un mammifero è di circa 560 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, l' AUC_{0-24} del Composto 1 è tra circa 150 e circa 3500 ng*h/ml. In alcune forme di realizzazione, l' AUC_{0-24} del Composto 1 è tra circa 500 e circa 1100 ng*h/ml. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato per via orale. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato una volta al giorno, due volte al giorno o tre volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato giornalmente. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato a giorni alterni. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 è una terapia di mantenimento. Il Composto 1 può essere usato nella preparazione di medicinali per l'inibizione di Btk o di un omologo di esso, o per il trattamento di malattie o condizioni che traggono beneficio, almeno in parte, dall'inibizione di Btk o di un omologo di esso, che include un soggetto a cui è stato diagnosticato un tumore maligno ematologico. In aggiunta, un metodo per il trattamento di qualsiasi delle malattie o condizioni descritte nel presente contesto in un soggetto che necessita di tale

trattamento, comporta la somministrazione di composizioni farmaceutiche contenenti il Composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile, N-ossido farmaceuticamente accettabile, un metabolita farmaceuticamente attivo, un profarmaco farmaceuticamente accettabile o un solvato farmaceuticamente accettabile di esso, in quantità terapeuticamente efficaci a detto soggetto.

Le composizioni contenenti il Composto 1 possono essere somministrate per trattamento profilattico, terapeutico o di mantenimento. In alcune forme di realizzazione, le composizioni contenenti il Composto 1 vengono somministrate per applicazioni terapeutiche (ad es., somministrate a un soggetto a cui è stato diagnosticato un tumore maligno ematologico). In alcune forme di realizzazione, le composizioni contenenti il Composto 1 vengono somministrate per applicazioni terapeutiche (ad es., somministrate a un soggetto suscettibile o altrimenti a rischio di sviluppare un tumore maligno ematologico). In alcune forme di realizzazione, le composizioni contenenti il Composto 1 vengono somministrate a un paziente che è in remissione come terapia di mantenimento.

Le quantità del Composto 1 dipendono dall'uso (ad es. terapeutico, profilattico o di mantenimento). Le quantità del Composto 1 dipendono dalla gravità e dal decorso della malattia o della condizione, dalla terapia precedente, dallo stato di salute del paziente, dal peso e dalla risposta ai farmaci, e dal giudizio del medico curante. È considerato ben entro le competenze dell'arte di determinare tali quantità terapeuticamente efficaci mediante sperimentazione di routine (che include, ma non limitata a, un trial clinico di aumento della dose). In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è da 300 mg/giorno fino a, e inclusi, 1000 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è da 420 mg/giorno fino a, e inclusi, 840 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1

è da 400 mg/giorno fino a, e inclusi, 860 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è di circa 360 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è di circa 420 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è di circa 560 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è di circa 840 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è da 2 mg/kg/giorno fino a, e inclusi, 13 mg/kg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è da 2,5 mg/kg/giorno fino a, e inclusi, 8 mg/kg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è da 2,5 mg/kg/giorno fino a, e inclusi, 6 mg/kg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è da 2,5 mg/kg/giorno fino a, e inclusi, 4 mg/kg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è di circa 2,5 mg/kg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità del Composto 1 è di circa 8 mg/kg/giorno. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche descritte nel presente contesto includono circa 140 mg del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, viene preparata una formulazione in compresse che include circa 140 mg del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, vengono somministrate 2, 3, 4 o 5 formulazioni in compresse al giorno. In alcune forme di realizzazione, vengono somministrate 3 o 4 capsule al giorno. In alcune forme di realizzazione, la compressa viene somministrata una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, le capsule vengono somministrate una volta al giorno. In altre forme di realizzazione, le compresse vengono somministrate molteplici volte al giorno.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato giornalmente. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato a giorni alterni.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato una

volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato due volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato tre volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato quattro volte al giorno.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato fino alla progressione della malattia, a una tossicità inaccettabile o a scelta individuale. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato giornalmente fino alla progressione della malattia, a una tossicità inaccettabile o a una scelta individuale. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 viene somministrato a giorni alterni fino alla progressione della malattia, a una tossicità inaccettabile o a scelta individuale.

Nel caso in cui lo stato del paziente migliori, a discrezione del medico la somministrazione dei composti può essere data continuamente; in alternativa, la dose del farmaco che viene somministrato può essere temporaneamente ridotta o temporaneamente sospesa per un certo periodo di tempo (vale a dire una "sospensione dal farmaco"). La durata della sospensione dal farmaco può variare tra 2 giorni e 1 anno, che include, soltanto a titolo di esempio, 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, 6 giorni, 7 giorni, 10 giorni, 12 giorni, 15 giorni, 20 giorni, 28 giorni, 35 giorni, 50 giorni, 70 giorni, 100 giorni, 120 giorni, 150 giorni, 180 giorni, 200 giorni, 250 giorni, 280 giorni, 300 giorni, 320 giorni, 350 giorni o 365 giorni. La riduzione della dose durante una sospensione dal farmaco può essere dal 10%-100%, che include, soltanto a titolo di esempio, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%.

Una volta avvenuto il miglioramento delle condizioni del paziente, se necessario viene somministrata una dose di mantenimento. Successivamente, il

dosaggio o la frequenza di somministrazione, o entrambi, possono essere ridotti, in funzione dei sintomi, a un livello tale da mantenere il miglioramento della malattia, del disturbo o della condizione. Tuttavia, a qualsiasi recidiva dei sintomi, i pazienti possono richiedere un trattamento intermittente su base a lungo termine. La quantità di un dato agente, che corrisponde a tale quantità, varia a seconda di fattori come il particolare composto, la gravità della malattia, l'identità (ad es., il peso) del soggetto o dell'ospite che necessita del trattamento, ma può nondimeno essere determinata di routine in una maniera nota nell'arte secondo le circostanze particolari che circondano il caso, che includono, ad es., l'agente specifico che viene somministrato, la via di somministrazione e il soggetto o l'ospite che viene trattato. In generale, tuttavia, le dosi impiegate per il trattamento di esseri umani adulti sono tipicamente nel range di 0,02-5000 mg al giorno, o di circa 1-1500 mg al giorno. La dose desiderata può opportunamente essere presentata in una dose singola o in dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo) o a intervalli appropriati, per esempio come due, tre, quattro o più sottodosi al giorno.

Le composizioni o formulazioni farmaceutiche descritte nel presente contesto possono essere in forme di dosaggio unitario idonee alla somministrazione singola di dosaggi precisi. Nella forma di dosaggio unitario, la formulazione è suddivisa in monodosi contenenti quantitativi appropriati di uno o più composti. Il dosaggio unitario può essere sotto forma di una confezione contenente quantitativi discreti della formulazione. Esempi non limitativi sono le compresse o le capsule confezionate e le polveri in fiale o ampolle. Le composizioni in sospensione acquosa possono essere confezionate in contenitori a singola dose non richiudibili. In alternativa, possono essere usati contenitori richiudibili multidose, nel qual caso è tipico includere un conservante

nella composizione. In alcune forme di realizzazione, ciascuna forma di dosaggio unitario comprende 140 mg del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, a un individuo viene somministrata 1 forma di dosaggio unitario al giorno. In alcune forme di realizzazione, a un individuo vengono somministrate 2 forme di dosaggio unitario al giorno. In alcune forme di realizzazione, a un individuo vengono somministrate 3 forme di dosaggio unitario al giorno. In alcune forme di realizzazione, a un individuo vengono somministrate 4 forme di dosaggio unitario al giorno. I range precedenti sono puramente indicativi, dato che il numero di variabili relative a un regime di trattamento individuale è grande e sono comuni escursioni considerevoli da questi valori raccomandati. Tali dosaggi possono essere alterati a seconda di numerose variabili, non limitate all'attività del composto usato, alla malattia o condizione da trattare, alla modalità di somministrazione, ai requisiti del soggetto individuale, alla gravità della malattia o condizione che viene trattata e al giudizio del medico.

La tossicità e l'efficacia terapeutica di tali regimi terapeutici possono essere determinate mediante procedure farmaceutiche standard in colture cellulari o animali da esperimento, che includono, ma non limitati a, la determinazione della LD₅₀ (la dose letale per il 50% della popolazione) e dell'ED₅₀ (la dose terapeuticamente efficace nel 50% della popolazione). Il rapporto di dose tra gli effetti tossici e terapeutici è l'indice terapeutico e può essere espresso come il rapporto tra LD₅₀ e ED₅₀. Sono preferiti i composti che esibiscono elevati indici terapeutici. I dati ottenuti da saggi di coltura cellulare e studi su animali possono essere usati nel formulare un range di dosaggio per l'uso nell'essere umano. Il dosaggio di tali composti rientra preferibilmente in un range di concentrazioni circolanti che includono l'ED₅₀ con tossicità minima. Il dosaggio può variare all'interno di questo range a seconda della

forma di dosaggio impiegata e della via di somministrazione utilizzata.

Terapia combinata

In certe istanze, è appropriato somministrare il Composto 1 in combinazione con un altro agente terapeutico.

In una forma di realizzazione, le composizioni e i metodi descritti nel presente contesto vengono usati anche unitamente ad altri reagenti terapeutici che sono selezionati per la loro particolare utilità contro la condizione che viene trattata. In generale, le composizioni descritte nel presente contesto e, nelle forme di realizzazione dove viene impiegata la terapia combinatoria, altri agenti non devono essere somministrati nella stessa composizione farmaceutica e, per via delle differenti caratteristiche fisiche e chimiche, vengono somministrati mediante vie differenti. In una forma di realizzazione, la somministrazione iniziale viene effettuata secondo protocolli stabiliti e poi, in base agli effetti osservati, vengono inoltre modificati il dosaggio, le modalità di somministrazione e i tempi di somministrazione.

In varie forme di realizzazione, i composti vengono somministrati contemporaneamente (ad es., simultaneamente, essenzialmente simultaneamente o all'interno dello stesso protocollo di trattamento) o in sequenza, a seconda della natura della malattia, della condizione del paziente e della scelta effettiva dei composti usati. In certe forme di realizzazione, la determinazione dell'ordine di somministrazione e del numero di ripetizioni della somministrazione di ciascun agente terapeutico durante un protocollo di trattamento è basata sulla valutazione della malattia che viene trattata e della condizione del paziente.

Per le terapie combinate descritte nel presente contesto, i dosaggi dei composti co-somministrati variano a seconda del tipo di co-farmaco impiegato, del farmaco specifico impiegato, della malattia o condizione che viene trattata e così via.

I composti individuali di tali combinazioni vengono somministrati in sequenza o simultaneamente in formulazioni farmaceutiche separate o combinate. In una forma di realizzazione, i composti individuali vengono somministrati simultaneamente in una formulazione farmaceutica combinata. Gli esperti dell'arte apprezzano le dosi appropriate degli agenti terapeutici noti.

Le combinazioni a cui ci si riferisce nel presente contesto sono opportunamente presentate per l'uso sotto forma di composizioni farmaceutiche insieme a un diluente/i o veicolante/i farmaceuticamente accettabile/i.

In certe forme di realizzazione, viene divulgato nel presente contesto un metodo per il trattamento di un cancro in un individuo che ne necessita, comprendente: somministrare all'individuo una quantità del Composto 1. In alcune forme di realizzazione, il metodo comprende inoltre somministrare un secondo regime di trattamento del cancro.

In alcune forme di realizzazione, la somministrazione di un inibitore di Btk prima di un secondo regime di trattamento del cancro riduce le reazioni immunomediate al secondo regime di trattamento del cancro. In alcune forme di realizzazione, la somministrazione del Composto 1 prima di ofatumumab riduce le reazioni immunomediate a ofatumumab.

In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende un agente chemioterapico, uno steroide, un agente immunoterapico, una terapia mirata o una combinazione di essi. In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende un inibitore della via del recettore delle cellule B. In alcune forme di realizzazione, l'inibitore della via del recettore delle cellule B è un inibitore di CD79A, un inibitore di CD79B, un inibitore di CD19, un inibitore di Lyn, un inibitore di Syk, un inibitore di PI3K, un

inibitore di Blnk, un inibitore di PLC γ , un inibitore di PKC β o una combinazione di essi. In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende un anticorpo, un inibitore della segnalazione del recettore delle cellule B, un inibitore di PI3K, un inibitore di IAP, un inibitore di mTOR, un'immunochemioterapia, un radioimmunoterapico, un agente che danneggia il DNA, un inibitore del proteosoma, un inibitore di Cyp3A4, un inibitore dell'istone deacetilasi, un inibitore della proteina chinasi, un inibitore di hedgehog, un inibitore di Hsp90, un inibitore della telomerasi, un inibitore di Jak1/2, un inibitore della proteasi, un inibitore di PKC, un inibitore di PARP o una combinazione di essi. In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende clorambucile, ifosfamide, doxorubicina, mesalazina, talidomide, lenalidomide, temsirolimus, everolimus, fludarabina, fostamatinib, paclitaxel, docetaxel, ofatumumab, rituximab, desametasone, prednisone, CAL-101, ibritumomab, tositumomab, bortezomib, pentostatina, endostatina, EPOCH-R, DA-EPOCH-R, rifampicina, selinexor, gemcitabina, obinutuzumab, carmustina, citarabina, melfalano, ublituximab, palbociclib, ACP-196 (Acerta Pharma BV), TGR-1202 (TG Therapeutics, Inc.), TEDDI, TEDD, MEDI4736 (AstraZeneca), ABT-0199 (AbbVie), CC-122 (Celgene Corporation), LD-AraC, chetoconazolo, etoposide, carboplatino, moxifloxacina, citrovorum, metotrexato, filgrastim, mesna, vincristina, ciclofosfamide, eritromicina, voriconazolo, nivolumab o una combinazione di essi.

In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende ciclofosfamide, idrossidaunorubicina, vincristina e prednisone e, facoltativamente, rituximab.

In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende bendamustina e rituximab.

In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende fludarabina, ciclofosfamide e rituximab.

In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende ciclofosfamide, vincristina e prednisone e, facoltativamente, rituximab.

In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende etoposide, doxorubicina, vinristina, ciclofosfamide, prednisolone e, facoltativamente, rituximab.

In alcune forme di realizzazione, il secondo regime di trattamento del cancro comprende desametasone e lenalidomide.

In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende un inibitore del proteasoma. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento comprende bortezomib. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende un epossichetone. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende l'epoxomicina. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende un tetrapeptide epossichetone. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende carfilzomib. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende disulfram, epigallocatechin-3-gallato, salinosporamide A, ONX 0912 m CEP-18770, MLN9708 o MG132.

In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende un inibitore di Cyp3A4. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, itraconazolo, chetoconazolo, nefazodone. In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende il chetoconazolo.

In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro

comprende un inibitore della Janus chinasi (JAK). In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento comprende Lestaurtinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, CYT387, Baricitinib o Pacritinib.

In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento del cancro comprende un inibitore dell'istone deacetilasi (inibitore di HDAC, HDI). In alcune forme di realizzazione, il secondo trattamento contro il cancro comprende un acido idrossammico (o idrossammato), come tricostatina A, vorinostat (SAHA), belinostat (PXD101), LAQ824 e panobinostat (LBH589), un tetrapeptide ciclico, come trapoxin B, un depsipeptide, una benzammide, come entinostat (MS-275), CI994 e mocetinostat (MGCD0103), un chetone elettrofilo o un composto di acido alifatico, come fenilbutirrato e acido valproico.

Altri regimi di trattamento del cancro includono mostarde azotate come, per esempio, bendamustina, clorambucile, clormetina, ciclofosfamide, ifosfamide, melfalano, prednimustina, trofosfamide; alchilsolfonati come busulfano, mannosulfano, treosulfano; etilenimine come carboquone, tiotepa, triaziquone; nitrosouree come carmustina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, semustina, streptozocina; epossidi come per esempio etoglucide; altri agenti alchilanti come per esempio dacarbazina, mitobronitolo, pipobromano, temozolomide; analoghi dell'acido folico come per esempio metotrexato, perimetrexed, pralatrexato, raltitrexed; analoghi della purina come per esempio cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, tioguanina; analoghi della pirimidina come per esempio azacitidina, capecitabina, carmofur, citarabina, decitabina, fluorouracile, gemcitabina, tegafur; alcaloidi della vinca come per esempio vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina; derivati della podofillotossina come per esempio etoposide, teniposide; derivati della colchicina come per esempio demecolcina; taxani come per

esempio docetaxel, paclitaxel, paclitaxel poliglumex; altri alcaloidi vegetali e prodotti naturali come per esempio trabectedina; actinomicine come per esempio dactinomicina; antracicline come per esempio aclarubicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone, pirarubicina, valrubicina, zorubicina; altri antibiotici citotossici come per esempio bleomicina, ixabepilone, mitomicina, plicamicina; composti del platino come per esempio carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, satraplatino; metilidrazine come per esempio procarbazine; sensibilizzanti come per esempio acido aminolevulinico, efaproxiral, metilaminolevulinato, porfimer sodico, temoporfina; inibitori della proteina chinasi come per esempio dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazonanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus; altri agenti antineoplastici quali per esempio alitretinoina, altretamina, amzacrina, anagrelide, triossido di arsenico, asparaginasi, bexarotene, bortezomib, celecoxib, denileuchina diftitox, estramustina, idrossicarbamide, irinotecan, lonidamina, masoprocol, miltefosina, mitoguazone, mitotano, oblimersen, pegaspargasi, pentostatina, romidepsin, sitimagene ceradenovec, tiazofurina, topotecan, tretinoina, vorinostat; estrogeni come per esempio dietilstilbenolo, etinilestradiolo, fosfestrolo, poliestradiolfosfato; progestinici come per esempio gestonorone, medrossiprogesterone, megestrolo; analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine come per esempio buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina; anti-estrogeni come per esempio fulvestrant, tamoxifene, toremifene; anti-androgeni come per esempio bicalutamide, flutamide, nilutamide; inibitori dell'enzima, amminoglutetimmide, anastrozolo, exemestano, formestano, letrozolo, vorozolo; altri antagonisti ormonali come per esempio abarelix, degarelix; immunostimolanti come per esempio istamina dicloridrato, mifamurtide, pidotimod, plerixafor, roquinimex, timopentina; immunosoppressori come per esempio

everolimus, gusperimus, leflunomide, acido micofenolico, sirolimus; inibitori della calcineurina come per esempio ciclosporina, tacrolimus; altri immunosoppressori come per esempio azatioprina, lenalidomide, metotrexato, talidomide; e radiofarmaci come per esempio iobenguano. Altri regimi di trattamento del cancro includono interferoni, interleuchine, fattori di necrosi tumorale, fattori di crescita o simili.

Regimi di trattamento del cancro aggiuntivi includono immunostimolanti come per esempio ancestim, filgrastim, lenograstim, molgramostim, pegfilgrastim, sargramostim; interferoni come per esempio interferone alfa naturale, interferone alfa-2a, interferone alfa-2b, interferone alfacon-1, interferone alfa-n1, interferone beta naturale, interferone beta-1a, interferone beta-1b, interferone gamma, peginterferone alfa-2a, peginterferone alfa-2b; interleuchine come per esempio aldesleuchina, oprelvechina; altri immunostimolanti come per esempio vaccino BCG, glatiramer acetato, istamina dicloridrato, immunocianina, lentinano, vaccino contro melanoma, mifamurtide, pegademasi, pidotimod, plerixafor, poli I:C, poli ICLC, roquinimex, tasonermina, timopentina; immunosoppressori come per esempio abatacept, abetimus, alefacept, immunoglobulina antilinfocitaria (cavallo), immunoglobulina antitimocitaria (coniglio), eculizumab, efalizumab, everolimus, gusperimus, leflunomide, muromab-CD3, acido micofenolico, natalizumab, sirolimus; inibitori del TNF alfa come per esempio adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab; inibitori dell'interleuchina come per esempio anakinra, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, rilonacept, tocilizumab, ustekinumab; inibitori della calcineurina come per esempio ciclosporina, tacrolimus; altri immunosoppressori come per esempio azatioprina, lenalidomide, metotrexato, talidomide.

Regimi di trattamento del cancro aggiuntivi includono Adalimumab,

Alemtuzumab, Basiliximab, Bevacizumab, Cetuximab, Certolizumab pegol, Daclizumab, Eculizumab, Efalizumab, Gemtuzumab, Ibritumomab tiuxetan, Infliximab, Muromonab-CD3, Natalizumab, Panitumumab, Ranibizumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab, o simili, o una combinazione di essi.

Regimi di trattamento del cancro aggiuntivi includono anticorpi monoclonali come per esempio alemtuzumab, bevacizumab, catumaxomab, cetuximab, edrecolomab, gemtuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab, immunosoppressori, eculizumab, efalizumab, muromab-CD3, natalizumab; inibitori del TNF alfa come per esempio adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, Inibitori dell'interleuchina, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, tocilizumab, ustekinumab, Radiofarmaci, ibritumomab tiuxetano, tositumomab; altri anticorpi monoclonali come per esempio abagovomab, adecatumumab, alemtuzumab, anticorpo monoclonale anti-CD30 Xmab2513, anticorpo monoclonale anti-MET MetMab, apolizumab, apomab, arcitumomab, basiliximab, anticorpo bispecifico 2B1, blinatumomab, brentuximab vedotin, capromab pendetide, cixutumumab, claudiximab, conatumumab, dacetuzumab, denosumab, eculizumab, epratuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, ganitumab, gemtuzumab ozogamicin, glembatumumab, ibritumomab, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, lexatumumab, lintuzumab, lintuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, anticorpo monoclonale CC49, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, oregovomab, pertuzumab, ramacurimab, ranibizumab, siplizumab, sonepcizumab, tanezumab, tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tucotuzumab celmoleukin, veltuzumab, visilizumab, volociximab, zalutumumab.

Regimi di trattamento del cancro aggiuntivi includono agenti che

interessano il microambiente tumorale, come la rete di segnalazione cellulare (ad es., la via di segnalazione della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K), la segnalazione dal recettore delle cellule B e dal recettore IgE). In alcune forme di realizzazione, il secondo agente è un inibitore della segnalazione di PI3K o un inibitore della chinasi syc. In una forma di realizzazione, l'inibitore di syk è R788. In un'altra forma di realizzazione è un inibitore di PKCy, come soltanto a titolo di esempio enzastaurina.

Esempi di agenti che interessano il microambiente tumorale includono l'inibitore della segnalazione di PI3K, l'inibitore della chinasi syc, gli inibitori della chinasi proteica come per esempio dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazonanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus; altri inibitori dell'angiogenesi come per esempio GT-111, JI-101, R1530; altri inibitori della chinasi come per esempio AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, axitinib, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, bafetinib, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, dinaciclib, dovitinib lattato, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, fostamatinib disodico, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, linifanib, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, inibitore di Btk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, progenipoiatina, R547, R763, ramucirumab, regorafenib, RO5185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281RO5126766, XL418, XL765.

Ulteriori esempi di agenti anticancro per l'uso in combinazione con un

composto inibitore di Btk includono inibitori della segnalazione della proteina chinasi attivata da mitogeno, ad es. U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannina o LY294002; inibitori di Syk; inibitori mTOR; e anticorpi (ad es., rituxan).

Altri agenti anticancro che possono essere impiegati in combinazione con un composto inibitore di Btk includono adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; acodazolo cloridrato; acronina; adozelesina; aldesleuchina; altretamina; ambomicina; ametantrone acetato; amminoglutetimmide; amsacrina; anastrozolo; antramicina; asparaginasi; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene cloridrato; bisnafide dimesilato; bizelesina; solfato di bleomicina; brequinar sodico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterone; caracemide; carbetimero; carboplatino; carmustina; carubicina cloridrato; carzelesina; cedefingolo; clorambucile; cirolomicina; cladribina; crisnatolo mesilato; ciclofosfamide; citarabina; dacarbazina; daunorubicina cloridrato; decitabina; desormaplatino; dezaguanina; dezaguanina mesilato; diaziquone; doxorubicina; doxorubicina cloridrato; drolossifene; drolossifene citrato; dromostanolone propionato; duazomicina; edatrexato; eflornitina cloridrato; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; epirubicina cloridrato; erbulozolo; esorbubicina cloridrato; estramustina; estramustinfosfato sodico; etanidazolo; etoposide; etoposide fosfato; etoprina; fadrozolo cloridrato; fazarabina; fenretinide; floxuridina; fludarabinfosfato; fluorouracile; fluorocitabina; fosquidone; fostriecina sodica; gemcitabina; gemcitabina cloridrato; idrossiurea; idarubicina cloridrato; ifosfamide; iimofosina; interleuchina II (che include interleuchina II ricombinante, o rIL2), interferone alfa-2a; interferone alfa-2b; interferone alfa-n1; interferone alfa-

n3; interferone beta-l a; interferone gamma-l b; iproplatino; irinotecan cloridrato; lanreotide acetato; letrozolo; leuprolide acetato; liarozolo cloridrato; lometrexolo sodico; lomustina; losoxantrone cloridrato; masoprocolo; maitansina; mecloretamina cloridrato; megestrolo acetato; melengestrolo acetato; melfalano; menogarile; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodico; metoprina; meturedapa; mitindomide; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano; mitoxantrone cloridrato; acido micofenolico; nocodazolo; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasi; peliomicina; pentamustina; peplomicinsolfato; perfosfamide; pipobromano; piposulfano; piroxantrone cloridrato; plicamicina; plomestano; porfimer sodico; porfiromicina; prednimustina; procarbazine cloridrato; puromicina; puromicina cloridrato; pirazofurina; riboprina; rogletimide; safingol; safingol cloridrato; semustina; simtrazene; sparfosato sodico; sparsomicina; spirogermanio cloridrato; spiromustina; spiroplatino; streptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sodico; tegafur; teloxantrone cloridrato; temoporfina; teniposide; terossirone; testolattone; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato di toremifene; trestolone acetato; triciribinfosfato; trimetressato; trimetressato glucuronato; triptorelina; tubulozolo cloridrato; mostarda uracile; uredepa; vapreotide; verteporfina; vinblastinsolfato; vincristinsolfato; vindesina; vindesinsolfato; vinepidinsolfato; vinglicinatsolfato; vinleurosinsolfato; vinorelbina tartrato; vinrosidinsolfato; vinzolidinsolfato; vorozolo; zeniplatino; zinostatina; zorubicina cloridrato. Altri agenti anticancro che possono essere impiegati in combinazione con un composto inibitore di Btk includono: 20-epi-1, 25 diidrossivitamina D3; 5-etiniluracile; abiraterone; aclarubicina; acilfulvene; adecipenolo; adozelesina; aldesleuchina; Antagonisti ALL-TK; altretamina;

ambamustina; amidox; amifostina; acido amminolevulinico; amrubicina;
amsacrina; anagrelide; anastrozolo; andrografolide; inibitori dell'angiogenesi;
antagonista D; antagonista G; antarelix; proteina morfogenetica anti-dorsalizzante-
1; antiandrogeno, carcinoma prostatico; antiestrogeno; antineoplaston;
oligonucleotidi antisenso; afidicolina glicinato; modulatori genici dell'apoptosi;
regolatori dell'apoptosi; acido apurinico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasi;
asulacrino; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3;
azasetron; azatossina; azatirosina; derivati della baccatina III; balanolo;
batimastat; antagonisti BCR/ABL; benzoclorine; benzoilstaurosporina; derivati
beta-lattamici; beta-aletina; betaclamicina B; acido betulinico; inibitore di bFGF;
bicalutamide; bisantrene; bisazeridinilspermina; bisnafide; bistratene A; bizelesina;
breflato; bropirimina; budotitano; butionina solfossimina; calcipotriolo; calfofostina C;
derivati della camptotecina; vaiolo del canarino IL-2; capecitabina; carbossamide-
ammino-triazolo; carbossiammidotriazolo; CaRest M3; CARN 700; inibitore
derivato dalla cartilagine; carzelesina; inibitori della caseinchinasi (ICOS);
castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloruri; clorochinossalina solfonammide;
cicaprost; cis-porfirina; cladribina; analoghi del clomifene; clotrimazolo;
collismicina A; collismicina B; combretastatina A4; analogo della combretastatina;
conagenina; crambescidina 816; crisnatolo; criptoficina 8; derivati della criptoficina
A; curacina A; ciclopentantrachinoni; cicloplatam; cipemicina; citarabinocfosfato;
fattore citolitico; citostatina; dacliximab; decitabina; deidrodidemnina B;
desloreline; desametasone; dexifosfamide; dexrazoxano; dexverapamil;
diaziquone; didemnina B; didox; dietilnorspermina; diidro-5-azacitidina; 9-
diossamicina; difenil spiromustina; docosanolo; dolasetron; doxifluridina;
drolossifene; dronabinolo; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina;

edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; analogo dell'estramustina; agonisti degli estrogeni; antagonisti degli estrogeni; etanidazolo; etoposide fosfato; exemestano; fadrozolo; fazarabina; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridolo; flezelastina; fluasterone; fludarabina; fluorodaunorunicina cloridrato; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato di gallio; galocitabina; ganirelix; inibitori della gelatinasi; gemcitabina; inibitori del glutatione; epsolfam; eregulina; esametilenbisacetammide; ipericina; acido ibandronico; idarubicina; idoxifene; idramantone; ilmofosina; ilomastato; imidazoacridoni; imiquimod; peptidi immunostimolanti; insulina, come per esempio l'inibitore del recettore del fattore di crescita-1; agonisti dell'interferone; interferoni; interleuchine; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanolo, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazolo; isoomoalicondrina B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetato; lanreotide; leinamicina; lenograstim; lentinansolfato; leptostatina; letrozolo; fattore di inibizione della leucemia; interferone alfa leucocitario; leuprolide+estrogeno+progesterone; leuprorelina; levamisolo; liarozolo; analogo lineare della poliammina; peptide disaccaridico lipofilo; composti lipofili del platino; lissoclinamide 7; lobaplatino; lombricina; lometrexolo; lonidamina; losoxantrone; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; lutezio texafrina; lisofillina; peptidi litici; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocolo; maspin; inibitori della matrilisina; inibitori della metalloproteinasi della matrice; menogarile; merbarone; meterelina; metioninasi; metoclopramide; inibitori di MIF; mifepristone; miltefosina; mirimostim; RNA a doppio filamento con appaiamento errato; mitoguazone; mitolattolo; analoghi della mitomicina; mitonafide; mitotossina fattore di crescita dei fibroblasti-saporina; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; anticorpo monoclonale, gonadotropina corionica umana;

monofosforil lipide A+parete cellulare del micobatterio sk; mopidamolo; inibitore del gene della resistenza multipla ai farmaci; terapia basata su soppressori di tumori multipli di tipo 1; agente anticancro alla mostarda; micaperoossido B; estratto di parete cellulare micobatterica; miriaporone; N-acetildinalina; benzammidi N-sostituite; nafarelina; nagrestip; naloxone+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatin; nemorubicina; acido neridronico; endopeptidasi neutra; nilutamide; nisamicina; modulatori dell'ossido nitrico; antiossidante nitrossido; nitrullino; O6-benzilguanina; octreotide; okicenone; oligonucleotidi; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracina; induttore orale di citochine; ormaplatino; osaterone; oxaliplatino; oxaunomicina; palauammia; palmitoilrizossina; acido pamidronico; panaxitriolo; panomifene; parabactina; pazelliptina; pegaspargasi; peldesina; pentosan polisolfato sodico; pentostatina; pentozolo; perflubrone; perfosfamide; alcol perillilico; fenazinomicina; fenilacetato; inibitori della fosfatasi; picibanil; pilocarpina cloridrato; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibitore dell'attivatore del plasminogeno; complesso del platino; composti del platino; complesso platino-triammina; porfimer sodico; porfiromicina; prednisone; propil bis-acridone; prostaglandina J2; inibitori del proteasoma; modulatore di immunità a base di proteina A; inibitore della proteina chinasi C; inibitori della proteina chinasi C, microalghe; inibitori della protein tirosina fosfatasi; inibitori della fosforilasi dei nucleosidi purinici; purpurine; pirazoloacridina; coniugato di poliossietilene di emoglobina piridossilata; antagonisti raf; raltitrexato; ramosetron; inibitori della proteina transferasi ras farnesil; inibitori ras; inibitore ras-GAP; retelliptina demetilata; etidronato di renio Re 186; rizossina; ribozimi; RII retinamide; rogetimide; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; rubossile; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitolo A; sargramostim; mimetici Sdi 1;

semustina; inibitore derivato dalla senescenza 1; oligonucleotidi sensoriali; inibitori della trasduzione del segnale; modulatori di trasduzione del segnale; proteina legante l'antigene a catena singola; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato di sodio; fenilacetato di sodio; solverolo; proteina legante la somatomedina; sonermina; acido sparfosico; spicamicina D; spiromustina; splenopentina; spongistatina 1; squalamina; inibitore delle cellule staminali; inibitori della divisione delle cellule staminali; stipiamide; inibitori della stromelisin; sulfinosina; antagonista peptidico intestinale vasoattivo superattivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosamminoglicani sintetici; tallimustina; tamoxifene metiodide; tauromustina; tazarotene; tecogalan sodico; tegafur; tellurapirilio; inibitori della telomerasi; temoporfina; temozolomide; teniposide; tetraclorodecaossido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimetico della trombopoietina; timalfasina; agonista del recettore della timopoietina; timotrinano; ormone stimolante la tiroide; stagno etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro di titanocene; topsentin; toremifene; fattore delle cellule staminali totipotenti; inibitori della traduzione; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetressato; triptorelina; tropisetron; turosteride; inibitori della tirosina chinasi; tirfostine; inibitori di UBC; ubenimex; fattore inibitore della crescita derivato dal seno urogenitale; antagonisti del recettore dell'urochinasi; vaporeotide; variolina B; sistema vettoriale, terapia genica degli eritrociti; velaresolo; veramina; verdine; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitassina; vorozolo; zanoterone; zeniplatino; zilascorb; e zinostatina stimalamero.

Ancora altri agenti anticancro che possono essere impiegati in combinazione con un composto inibitore di Btk includono agenti alchilanti, antimetaboliti, prodotti naturali o ormoni, ad es. mostarde azotate (ad es. mecloroetamina, ciclofosfammide, clorambucile, ecc.), alchilsolfonati (ad es.

busulfano), nitrosouree (ad es. carmustina, lomustina, ecc.) o triazeni (decarbазина, ecc.). Esempi di antimetaboliti includono, ma non sono limitati a, analoghi dell'acido folico (ad es., metotrexato) o analoghi della pirimidina (ad es., citarabina), analoghi della purina (ad es., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Esempi di agenti alchilanti che possono essere impiegati in combinazione con un composto inibitore di Btk includono, ma non sono limitati a, mostarde azotate (ad es., mecloroetamina, ciclofosfamide, clorambucile, melfalan, ecc.), etilenimina e metilmelammine (ad es., esametilmelamina, tiotepa), alchilsolfonati (ad es., busulfano), nitrosouree (ad es., carmustina, lomustina, semustina, streptozocina, ecc.) o triazeni (decarbазина, ecc.). Esempi di antimetaboliti includono, ma non sono limitati a, analoghi dell'acido folico (ad es., metotressato) o analoghi della pirimidina (ad es., fluorouracile, floxouridina, citarabina), analoghi della purina (ad es., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Esempi di agenti anticancro che agiscono arrestando le cellule nelle fasi G2-M grazie ai microtubuli stabilizzati e che possono essere usati in combinazione con un composto inibitore di Btk includono, senza limitazione, i seguenti farmaci commercializzati e farmaci in sviluppo: erbulozolo (noto anche come R-55104), Dolastatina 10 (noto anche come DLS-10 e NSC-376128), Mivobulina isetionato (noto anche come CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolide (noto anche come NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, noto anche come E-7010), Altorhyrtine (come Altorhyrtin A e Altorhyrtin C), Spongistatine (come Spongistatina 1, Spongistatina 2, Spongistatina 3, Spongistatina 4, Spongistatina 5, Spongistatina 6, Spongistatina 7, Spongistatina 8 e Spongistatina 9), Cemadotin cloridrato (noto anche come LU-103793 e NSC-D-669356), Epotiloni (come Epotilone A, Epotilone B, Epotilone C (noto anche come desossiepotilone A o dEpoA), Epotilone D (noto anche

come KOS-862, dEpoB e desossiepotilone B), Epotilone E, Epotilone F, Epotilone B N-ossido, Epotilone A N-ossido, 16-aza-epotilone B, 21-amminoepotilone B (noto anche come BMS-310705), 21-idrossiepotilone D (noto anche come Desossiepotilone F e dEpoF), 26-fluoroepotilone), Auristatina PE (nota anche come NSC-654663), Soblidotina (nota anche come TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, noto anche come LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, noto anche come LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristinsolfato, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, noto anche come WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Accademia ungherese delle scienze), BSF-223651 (BASF, noto anche come ILX-651 e LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (noto anche come LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, noto anche come AVE-8063A e CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, noto anche come AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl e RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (noto anche come NSC-106969), T-138067 (Tularik, noto anche come T-67, TL-138067 e TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, noto anche come DDE-261 e WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin A1 (noto anche come BTO-956 e DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, noto anche come SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, nota anche come MF-569), Narcosina (nota anche come NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Emiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, nota anche come MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadocene acetilacetato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (nota anche

come NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, noto anche come T-900607), RPR- 115781 (Aventis), Eleuterobine (come Desmetileleuterobina, Desaeyleleuterobina, Isoeleuterobina A e Z-eleuterobina), Caribaeoside, Caribaeolina, Alichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamide A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilaistina (nota anche come NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, noto anche come D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (noto anche come SPA-110, sale trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatinfosfato sodica, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) e SSR-250411 (Sanofi).

Laddove l'individuo sia affetto da o sia a rischio di essere affetto da una malattia autoimmune, una malattia infiammatoria o una malattia allergica, il Composto 1 può essere usato con uno o più dei seguenti agenti terapeutici in qualsiasi combinazione: immunosoppressori (ad es., tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamide, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato o FTY720), glucocorticoidi (ad es., prednisone, acetato di cortisone, prednisolone, metilprednisolone, desametasone, betametasone, triamcinolone, beclometasone, fludrocortisone acetato, desossicorticosterone acetato, aldosterone), farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es., salicilati, acidi arilalcanoici, acidi 2-arilpropionici, acidi N-arilantranilici, ossicam, coxib o solfonanilidi), inibitori specifici della Cox-2 (ad es. valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomide, aurotioglucosio, autotiomalato, aurofin, solfasalazina, idrossiclorochinina, minociclina, proteine leganti TNF- α (ad es. infliximab, etanercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferone- β , interferone- γ , interleuchina-2, vaccini antiallergici, antistaminici, antileucotrienici, beta-agonisti,

teofillina o anticolinergici.

Kit/Articoli di fabbricazione

Per l'uso nei metodi terapeutici di uso descritti nel presente contesto, vengono descritti nel presente contesto anche kit e articoli di fabbricazione. Tali kit includono un supporto, una confezione o un contenitore che è suddiviso in compartimenti per ricevere uno o più contenitori come fiale, provette e simili, ciascuno dei quali comprende uno degli elementi separati da usare in un metodo descritto nel presente contesto. Contenitori idonei includono, per esempio, bottiglie, fiale, siringhe e provette. In una forma di realizzazione, i contenitori sono realizzati da una varietà di materiali, come vetro o plastica.

Gli articoli di fabbricazione forniti nel presente contesto contengono materiali di confezionamento. I materiali di confezionamento per l'uso nel confezionamento di prodotti farmaceutici includono, ad es., brevetto U.S. n. 5.323.907. Esempi di materiali di confezionamento farmaceutico includono, ma non sono limitati a, confezioni blister, flaconi, tubi, sacchetti, contenitori, bottiglie e qualsiasi materiale di confezionamento idoneo a una formulazione selezionata e alla modalità di somministrazione e trattamento prevista.

In alcune forme di realizzazione, i composti o le composizioni descritti nel presente contesto possono essere presentati in una confezione o dispositivo erogatore che può contenere una o più forme di dosaggio unitarie contenenti l'ingrediente attivo. Il composto o la composizione descritto nel presente contesto è confezionato singolarmente o confezionato con un altro composto o un altro ingrediente o additivo. In alcune forme di realizzazione, la confezione contiene uno o più contenitori riempiti con uno o più ingredienti delle composizioni farmaceutiche. In alcune forme di realizzazione, la confezione comprende una lamina di metallo o di

plastica, come una confezione blister. In alcune forme di realizzazione, la confezione o il dispositivo erogatore è accompagnata/o da istruzioni per la somministrazione, come istruzioni per somministrare i composti o le composizioni per trattare una malattia neoplastica. In alcune forme di realizzazione, la confezione o l'erogatore può essere accompagnata/o anche da una notifica associata al contenitore nella forma prescritta da una agenzia governativa che regola la fabbricazione, l'uso o la vendita di sostanze farmaceutiche, la quale notifica riflette l'approvazione da parte dell'agenzia della forma del farmaco per somministrazione umana o veterinaria. In alcune forme di realizzazione, tale notifica, per esempio, può essere l'etichetta approvata dalla U.S. Food and Drug Administration per la prescrizione di farmaci o il foglietto illustrativo approvato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni includono un composto descritto nel presente contesto formulato in un veicolante farmaceutico compatibile, possono essere preparate, collocate in un contenitore appropriato, ed etichettate per il trattamento di una condizione indicata. Per esempio, il/i contenitore/i include/ono il Composto 1, facoltativamente in una composizione o in combinazione con un altro agente come divulgato nel presente contesto. Tali kit includono facoltativamente una descrizione identificativa o un'etichetta o istruzioni relative al loro uso nei metodi descritti nel presente contesto.

Un kit include tipicamente etichette che elencano il contenuto e/o le istruzioni per l'uso, e foglietti illustrativi con le istruzioni per l'uso. Tipicamente è incluso anche un insieme di istruzioni.

In una forma di realizzazione, un'etichetta è sul o è associata al contenitore. In una forma di realizzazione, un'etichetta è su un contenitore quando lettere, numeri o altri caratteri che formano l'etichetta sono attaccati, stampati o incisi sul contenitore stesso; un'etichetta è associata a un contenitore quando è

presente all'interno di un recipiente o di un supporto che contiene anche il contenitore, ad es. come foglietto illustrativo. In una forma di realizzazione, un'etichetta viene usata per indicare che il contenuto deve essere usato per una specifica applicazione terapeutica. L'etichetta indica anche le istruzioni per l'uso del contenuto, come nei metodi descritti nel presente contesto.

In certe forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche sono presentate in una confezione o in un dispositivo erogatore che contiene una o più forme di dosaggio unitario contenenti un composto fornito nel presente contesto. La confezione può per esempio comprendere lamine di metallo o di plastica, come una confezione blister. In una forma di realizzazione, la confezione o il dispositivo erogatore è accompagnata/o da istruzioni per la somministrazione. In una forma di realizzazione, la confezione o l'erogatore può essere accompagnata/o anche da una notifica associata al contenitore nella forma prescritta da una agenzia governativa che regola la fabbricazione, l'uso o la vendita di sostanze farmaceutiche, la quale notifica riflette l'approvazione da parte dell'agenzia della forma del farmaco per somministrazione umana o veterinaria. Tale notifica, per esempio, è l'etichetta approvata dalla U.S. Food and Drug Administration per la prescrizione di farmaci o il foglietto illustrativo approvato. In una forma di realizzazione, le composizioni contenenti un composto fornito nel presente contesto formulato in un veicolante farmaceutico compatibile sono anche preparate, collocate in un contenitore appropriato, ed etichettate per il trattamento di una condizione indicata.

Esempi

I seguenti esempi intendono illustrare la presente invenzione e non devono essere interpretati come limitazione dell'ambito della presente invenzione.

Sezione sperimentale

Esempio 1

Un esempio di una tale composizione può essere descritto come segue nella Tabella 1, dove sono state preparate certe composizioni dell'invenzione:

Tabella 1: composizione qualitativa e quantitativa delle compresse rivestite con pellicola di ibrutinib

Ingrediente	Riferimento di qualità	Funzione	"A"		"B"	
			560 mg		140 mg	
			mg/cpr	%p/p	mg/cpr	%p/p
Intragranulare						
ibrutinib ^a	Standard aziendale	Attiva	560	67,96	140	67,96
Mannitolo ^a	Ph.Eur.	Riempitivo	40	4,85	10	4,85
Sodio laurilsolfato	Ph.Eur.	Agente umettante	8	0,97	2	0,97
Crospovidone	Ph.Eur.	Disgregante	60	7,28	15	7,28
Povidone	Ph.Eur.	Legante	16	1,94	4	1,94
Acqua purificata ^c	Azienda	Veicolo	q.b.		q.b.	
Extragranulare						
Sodio laurilsolfato	Ph.Eur.	Agente umettante	48	5,83	12	5,83
Crospovidone	Ph.Eur.	Disgregante	60	7,28	15	7,28
Biossido di silicio colloidale	Ph.Eur.	Antiagglomerante	4	0,49	1	0,49

Magnesio	Ph.Eur.	Lubrificante	4	0,49	1	0,49
Peso totale della compressa non rivestita (mg)				800		200
Opadry (bianco)	Standard aziendale	Agente di rivestimento in pellicola	24	2,91	6	2,91
Acqua purificata ^c	Standard aziendale	Veicolo	q.b.		q.b.	
Peso totale della compressa rivestita				824	100	206

^a Quantitativo da regolare in base alla purezza di ibrutinib

^b Grado non bovino

^c Non rimane nel prodotto finito se non in tracce

Esempio 2

Anche la seguente formulazione è stata preparata conformemente alle procedure descritte nel presente contesto (e, quando la compressa è rivestita con pellicola, a cui ci si riferisce nel presente contesto come "Trattamento B"):

	WG, 70% API, 1: 10 API: SLS, Crospovidone, Mannitolo	
Cariche	Sviluppo e ampliamento di cariche	
	mg/cpr	%p/p
Strato intragranulare		
PCI-32765 ("ibrutinib")	560,0	70,0
Mannitolo (Pearlitol SD 200)	40,0	5,0

SLS (Kolliphor Fine)	8,0	1,0
Crospovidone XL	60,0	7,5
PVP K29/32	16,0	2,0
Strato extragranulare		
SLS (Kolliphor Fine)	48,0	6,0
Crospovidone XL	60,0	7,5
Biossido di silicio (Aerosil 200)	4,0	0,5
Stearato di magnesio	4,0	0,5
Totale	800,0	100,0

Inoltre, può essere impiegato un rivestimento in pellicola come quello impiegato nell'Esempio 1, ad es. un agente di rivestimento in pellicola come opadry e acqua purificata come veicolo. In questo caso, le percentuali p/p possono variare di conseguenza. L'Esempio 2 sopra è rivestito con pellicola come descritto nella formulazione "A" dell'Esempio 1 e a cui ci si riferisce nel presente contesto come "Trattamento B".

Dimensioni della formulazione

Come indicato nel presente contesto, le formulazioni in compresse dell'invenzione sono state preparate con le seguenti dimensioni, come indicato nella tabella seguente (ma dove l'ultima colonna indica le dimensioni della capsula che è già oggetto di approvazione da parte della FDA; lo "spessore" della capsula è uniforme e perciò non è specificata alcuna larghezza):

	140 mg	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg	"Trattamento A" (capsula da 140 mg)
Lunghezza (mm)		15,2	17,7	19,2	22	21,7
Larghezza (mm)	9,1	7,2	7,6	8,3	10,5	
Spessore (mm)	4,1	5,1	6,1	6,7	6,3	7,6
Peso del nucleo (mg)	200	400	600	800	1200	330-333 (il riempimento)
Rivestito (mg)	206	412	618	924	1236	425

Per la formulazione in compresse di dose da 140 mg descritta sopra, la lunghezza non è specificata in quanto è sostanzialmente simile alla larghezza e la sagoma della compressa è pertanto sostanzialmente un cerchio. Per le restanti formulazioni, dove sono specificati lunghezza, larghezza e spessore, la sagoma della compressa è sostanzialmente oblunga (o un rettangolo allungato).

Esempio - Formulazione farmaceutica/Processo di preparazione

Un esempio di un processo per fabbricare una tale formulazione farmaceutica può essere descritto come segue:

1. Setacciare ibrutinib micronizzato, sodio laurilsolfato, crospovidone e mannitolo attraverso il macinatore usando un setaccio appropriato.
2. Miscelare ibrutinib micronizzato, sodio laurilsolfato, crospovidone e mannitolo in un miscelatore granulatore ad alto taglio
3. Granulare con legante povidone dissolto in acqua purificata

4. Essiccare la massa umida nell'essiccatore a letto fluido.
5. Macinare la massa essiccata attraverso il macinatore
6. Mescolare il materiale macinato con una porzione extragranulare di crospovidone setacciato e sodio laurilsolfato insieme a biossido di silicio colloidale.
7. I granuli mescolati vengono lubrificati con la porzione extragranulare di stearato di magnesio setacciato in un mescolatore.
8. La miscela finale viene compressa in compresse usando una macchina di compressione rotativa munita di utensili idonei
9. Le compresse vengono rivestite con pellicola usando una macchina di rivestimento
10. Confezionare le compresse usando la procedura convenzionale.

Il processo di cui sopra può anche essere adattato/modificato a seconda dei componenti inclusi nella composizione farmaceutica.

Esempi biologici

Studio crossover randomizzato, in aperto, a dose singola per valutare la farmacocinetica delle formulazioni in compresse di ibrutinib in soggetti adulti sani in confronto alle capsule di ibrutinib "Trattamento A"

Questo è uno studio monocentrico, in aperto, randomizzato, crossover, a dose singola su adulti sani. Dopo aver fornito il consenso informato scritto, i soggetti sono stati sottoposti a screening entro 21 giorni (giorni da -21 a -2).

Criteri principali per l'inclusione: uomini e donne sani di età tra 18 e 55 anni inclusi; indice di massa corporea (BMI) tra 18 e 30 kg/m², inclusi, e un peso corporeo non minore di 50 kg. Le donne devono essere in postmenopausa o chirurgicamente sterili.

I soggetti idonei hanno ricevuto una singola dose orale di ibrutinib da 560 mg o:

- come quattro capsule comprendenti 140 mg di ibrutinib per capsula (si veda nel seguito per la formulazione della capsula), a cui ci si riferisce nel seguito/nelle Figure come "Trattamento A"; o

- come formulazione in compresse comprendente 560 mg di ibrutinib per compressa (secondo una formulazione dell'invenzione, specificamente l'Esempio 2, inoltre rivestita con pellicola, come descritto sopra, a cui ci si riferisce nel seguito e nelle Figure come "Trattamento B")

con 240 ml di acqua non gassata il giorno 1 di ogni periodo di trattamento dopo aver digiunato almeno 10 ore prima di ogni dose. L'acqua è stata somministrata a volontà a partire da 2 ore dopo ogni dose, e il pranzo è stato servito a partire da 4 ore dopo ogni dose.

Capsula di ibrutinib da 140 mg (quattro capsule = "Trattamento A")

Questo processo di fabbricazione delle capsule include i seguenti passi: pesare la quantità indicata dei componenti, miscelarli insieme e addizionarli in una capsula di dimensioni appropriate, e chiudere la capsula:

Formulazione - capsula	Capsula da 140 mg
Processo	--
Componente	% p/p
Ibrutinib	42,0
Lattosio monoidrato NF	0
Cellulosa microcristallina NF	46,5
Idrossipropilcellulosa NF	0
Croscarmellosa sodica NF	7,0
Sodio laurilsolfato NF	4,0

Formulazione - capsula	Capsula da 140 mg
Processo	--
Componente	% p/p
Biossido di silicio colloidale NF	0
Stearato di magnesio NF	0,5
Peso della compressa	333,3

Le capsule vengono immagazzinate a temperatura ambiente fino all'uso. Tali capsule sono quelle che sono approvate dalla US FDA.

Ai fini delle Figure, il "Trattamento C" è una formulazione differente non disaminata/divulgata in questo caso e può essere ignorata. Il "Trattamento B" è una formulazione specifica dell'invenzione, come descritto sopra.

I campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica (PK) dell'ibrutinib sono stati raccolti prima del dosaggio e per oltre 48 ore dopo il dosaggio in ciascun periodo di trattamento.

La durata totale dello studio era di approssimativamente 70 giorni (periodo di screening di 21 giorni, 4 periodi di trattamento da 3 giorni con 7 giorni di washout tra i periodi e una fase di follow-up di 7 giorni).

Sono stati calcolati i parametri PK, che includono i seguenti, e sono state usate le seguenti abbreviazioni:

C_{max} : concentrazione massima osservata

T_{max} : tempo per raggiungere la massima concentrazione osservata

AUC_{ultima} : area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 all'ultimo punto temporale

AUC_{∞} : area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 al tempo infinito

$t_{1/2}$: emivita di eliminazione apparente associata alla pendenza terminale della curva semilogaritmica concentrazione-tempo del farmaco

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni in compresse ad alto carico possiedono sia proprietà farmacologicamente accettabili sia proprietà PK desiderate, come una elevata C_{max} , simile a quella di una formulazione in capsule. Ciò è esemplificato nelle Figure 1, 2, 3 e 4, dove può essere visto un confronto tra il "Trattamento A" (n = 32; dove n è il numero di soggetti adulti) e il "Trattamento B" (n = 23).

Sulla base dei risultati sopra menzionati, può essere calcolata la biodisponibilità delle formulazioni in compresse dell'invenzione - può essere misurata l'esposizione in confronto alla formulazione in capsule di riferimento. Ad esempio nella seguente tabella:

Parametri e risultati di farmacocinetica

Trattamento	n		C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h) - mediano	AUC_{ultima} (ng*h/ml)	AUC_{inf} (ng*h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Trattamento A	32	Media	48,6	1,00	379	465 ^a	9.5 ^a
Capsula di ibrutinib Formulazione A (4 x 140 mg/capsula)		SD	36,0		248	248	3,5
Trattamento B	23	Media	37,8	1,00	348	399 ^b	8.3 ^b
Formulazione in compresse di ibrutinib (processo di granulazione a umido e rivestita) - 560 mg/compressa		SD	18,8		163	191	2,6

Trattamento	n		C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h) - mediano	AUC _{ultima} (ng*h/ml)	AUC _{inf} (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)
^a n = 22; ^b n = 12; ^c n = 13 (e n = numero di soggetti adulti)							

Nella tabella sopra, vi è un'eccezione nelle righe "Media" fornite, dove "T_{max} (h)" è il valore mediano. Per il Trattamento B e C, la variabilità intrasoggetto era relativamente alta per C_{max} ma moderata per AUC_{ultima} e AUC_{inf} (o AUC_∞).

Sulla base dei risultati di cui sopra, si può vedere che:

- l'emivita del trattamento B era simile a quella del Trattamento A
- la biodisponibilità relativa del trattamento B poteva essere paragonata favorevolmente al Trattamento A
- il trattamento B poteva fornire un'esposizione simile al Trattamento A

Sulla base dei risultati di cui sopra, in un aspetto, viene fornita una formulazione in cui:

- il GMR (rapporto medio geometrico) va dal 75% al 92% (ad es. dall'80 all'85%) per C_{max};
- il GMR per AUC_{ultima} va dall'85% al 110% (ad es. dall'85 al 100% o dall'85 al 95%); e/o
- il GMR per AUC_{inf} (o AUC_∞) va dall'80% al 105% (ad es. dal 95 al 105%).

Tali peculiarità relative all'esposizione possono essere parte di qualsiasi delle forme di realizzazione divulgate nel presente contesto.

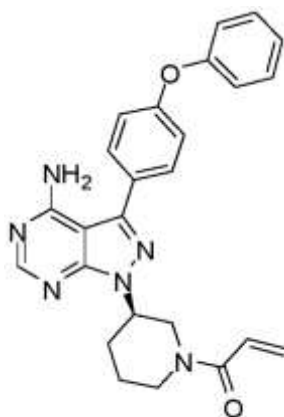
L'ibrutinib è stato ben tollerato dopo la somministrazione di una singola dose (usando la particolare formulazione dell'invenzione sopra menzionata "Trattamento B") in soggetti sani. Non sono stati identificati segnali di sicurezza nuovi o imprevisti.

Ulteriori esempi biologici

Vengono svolti studi per sottoporre a prova la sicurezza, la tollerabilità e/o l'efficacia delle formulazioni dell'invenzione (in particolare la formulazione ad alto carico da 560 mg) in soggetti con una malattia come definita nel presente contesto (ad es. leucemia linfocitica cronica, linfoma a cellule mantellari recidivante/refrattario, ecc.). Studi simili possono essere svolti anche per sottoporre a prova tali formulazioni in combinazione (come descritto nel presente contesto).

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente ibrutinib, in cui ibrutinib è un composto con la struttura del Composto 1,



Composto 1;

e in cui la composizione farmaceutica comprende i) almeno il 60% p/p di ibrutinib, e ii) eccipienti comprendenti il 4-7% p/p di mannitolo, e il 13-16% p/p di crospovidone del peso totale della composizione farmaceutica.

2. La composizione farmaceutica della rivendicazione 1, in cui la composizione farmaceutica comprende dal 60% p/p all'80% p/p di ibrutinib, dal 65% p/p all'80% p/p di ibrutinib, dal 65% p/p al 75% p/p di ibrutinib, o il 70% p/p di ibrutinib.
3. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-2, in cui la composizione farmaceutica comprende ingredienti intragranulari ed extragranulari.

4. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui ibrutinib e mannitolo sono ingredienti intragranulari.
5. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, in cui la composizione farmaceutica comprende dal 4% p/p al 6% p/p di mannitolo, o il 5% p/p di mannitolo.
6. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, in cui il crosprovidone è un ingrediente intragranulare ed extragranulare.
7. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui la composizione farmaceutica comprende dal 14% p/p al 16% p/p di crosprovidone, o il 15% p/p di crosprovidone.
8. La composizione farmaceutica della rivendicazione 1, in cui la composizione farmaceutica comprende il 70% p/p di ibrutinib, il 5% p/p di mannitolo, e il 15% p/p di crosprovidone.
9. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui la composizione farmaceutica è preparata usando un metodo di granulazione a umido.
10. La composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, comprendente inoltre almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile aggiuntivo.
11. Formulazione in compresse solide ad alto carico comprendente una composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, e uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili aggiuntivi.
12. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 11, in cui: (i) l'uno o più eccipienti aggiuntivi sono presenti in una quantità dal 7% p/p al 13% p/p.

13. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-12, in cui

l'uno o più eccipienti aggiuntivi sono selezionati dal gruppo consistente in leganti, lubrificanti, antiagglomeranti, e tensioattivo.

14. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-13, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un tensioattivo.

15. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 14, in cui il tensioattivo è sodio laurilsolfato.

16. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 15, in cui il sodio laurilsolfato è presente in una quantità dallo 0 al 10% p/p, dal 4% p/p all'8% p/p, o dal 6% p/p all'8% p/p.

17. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-16, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un antiagglomerante.

18. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 17, in cui l'antiagglomerante è silice (biossido di silicio colloidale).

19. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 18, in cui la silice (biossido di silicio colloidale) è presente in una quantità dallo 0 al 5% p/p, dallo 0,1% p/p all'1,5% p/p, dallo 0,4% p/p allo 0,8% p/p, o dallo 0,5% p/p allo 0,6% p/p.

20. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-19, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un lubrificante.

21. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 20, in cui il lubrificante è stearato di magnesio.

22. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 21 in cui lo stearato di magnesio è presente in una quantità dallo 0,01% p/p al 5% p/p, dallo

0,01% p/p al 2% p/p, dallo 0,1% p/p allo 0,7% p/p, o dallo 0,5% p/p allo 0,6% p/p.

23. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-22, in cui almeno un eccipiente aggiuntivo è un legante.

24. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 23, in cui il legante è polivinilpirrolidone o PVPK 29/32.

25. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 11 comprendente almeno il 60% p/p di ibrutinib, ed eccipienti intragranulari ed extragranulari; in cui gli eccipienti intragranulari comprendono mannitolo, sodio laurilsolfato, e crospovidone; e gli eccipienti extragranulari comprendono polivinilpirrolidone, sodio laurilsolfato, crospovidone, biossido di silicio colloidale, e stearato di magnesio.

26. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 25, in cui

gli eccipienti intragranulari comprendono

mannitolo in una quantità dal 4% p/p al 7% p/p, dal 4% p/p al 6% p/p, o del 5% p/p; crospovidone in una quantità dal 6% p/p al 9% p/p, dal 7% p/p all'8% p/p, o del 7,5% p/p; e

sodio laurilsolfato in una quantità dallo 0 al 2% p/p, dallo 0,5% p/p all'1,5% p/p, o dell'1% p/p; e

gli eccipienti extragranulari comprendono

polivinilpirrolidone in una quantità dallo 0 al 4% p/p, dall'1% p/p al 3% p/p, o del 5% p/p; sodio laurilsolfato in una quantità dal 4% all'8% p/p, dal 5% p/p al 7% p/p, o del 6% p/p;

crospovidone in una quantità dal 4% p/p al 10% p/p, dal 5% p/p al 9% p/p, o del 7,5% p/p;

biossido di silicio colloidale in una quantità dallo 0,1% p/p all'1,0% p/p, o dallo 0,3% p/p allo 0,8% p/p, o dello 0,5% p/p; e

stearato di magnesio in una quantità dallo 0,1% p/p all'1,0% p/p, o dallo 0,3% p/p allo 0,8% p/p, o dello 0,5% p/p.

27. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 11 comprendente:

- a) dal 60% p/p all'80% p/p di ibrutinib,
- b) dal 4% p/p al 7% p/p di mannitolo,
- c) dal 13% p/p al 16% p/p di crospovidone,
- d) dall'1% p/p al 3% p/p di polivinilpirrolidone,
- e) dal 5% p/p al 10% p/p di sodio laurilsolfato,
- f) dallo 0,1% p/p all'1,0% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- g) dallo 0,1% p/p all'1,0% p/p di stearato di magnesio.

28. La formulazione in compresse solide ad alto carico della rivendicazione 27, comprendente

- a) dal 65% p/p al 75% p/p di ibrutinib,
- b) dal 4% p/p al 6% p/p di mannitolo,
- c) dal 14% p/p al 16% p/p di crospovidone,
- d) dall'1% p/p al 3% p/p di polivinilpirrolidone,
- e) dal 6% p/p all'8% p/p di sodio laurilsolfato,
- f) dallo 0,4% p/p allo 0,6% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- g) dallo 0,4% p/p allo 0,6% p/p di stearato di magnesio;

- a) dal 69% p/p al 71% p/p di ibrutinib,
 - b) dal 4% p/p al 6% p/p di mannitolo,
 - c) dal 14% p/p al 16% p/p di crospovidone,
 - d) dall'1,5% p/p al 2,5% di polivinilpirrolidone,
 - e) dal 6% p/p all'8% p/p di sodio laurilsolfato,
 - f) dallo 0,4% p/p allo 0,6% p/p di biossido di silicio colloidale, e
 - g) dallo 0,4% p/p allo 0,6% p/p di stearato di magnesio;
- a) 70% p/p di ibrutinib,
 - b) 5% p/p di mannitolo,
 - c) 15% p/p di crospovidone,
 - d) 2% p/p di polivinilpirrolidone,
 - e) 7% p/p di sodio laurilsolfato,
 - f) 0,5% p/p di biossido di silicio colloidale, e
 - g) 0,5% p/p di stearato di magnesio;
- a) dal 69% p/p al 71% p/p di ibrutinib,
 - b) dal 4% p/p al 6% p/p di mannitolo,
 - c) dal 7% p/p all'8% p/p di crospovidone (intragranulare),
 - d) dal 7% p/p all'8% p/p di crospovidone (extragranulare),
 - e) dallo 0,5% p/p all'1,5% p/p di sodio laurilsolfato (intragranulare),
 - f) dal 5% p/p al 7% p/p di sodio laurilsolfato (extragranulare),
 - g) dall'1% p/p al 3% p/p di polivinilpirrolidone,

- h) dallo 0,4% p/p allo 0,6% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- i) dallo 0,4% p/p allo 0,6% p/p di stearato di magnesio; o
- a) 70% p/p di ibrutinib,
- b) 5% p/p di mannitolo,
- c) 7,5% p/p di crospovidone (intragranulare),
- d) 7,5% p/p di crospovidone (extragranulare),
- e) 1% p/p di sodio laurilsolfato (intragranulare),
- f) 6% p/p di sodio laurilsolfato (extragranulare),
- g) 2% p/p di polivinilpirrolidone,
- h) 0,5% p/p di biossido di silicio colloidale, e
- i) 0,5% p/p di stearato di magnesio.

29. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 25-28, in cui il peso totale di una compressa è di 800 mg.

30. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 25-28, in cui ibrutinib è in una quantità di 560 mg.

31. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-30, in cui l'ibrutinib è in forma micronizzata.

32. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-31, in cui la formulazione è usata per un dosaggio una volta al giorno.

33. La formulazione in compresse solide ad alto carico di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-32, in cui la formulazione è in una forma di dosaggio orale.

34. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10 o la formulazione in compresse di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-33 per l'uso come medicinale in un paziente che necessita di tale trattamento, e in cui detta composizione o formulazione è in una quantità terapeuticamente efficace.

35. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10 o la formulazione in compresse di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-33 per l'uso nel trattamento di: una malattia autoimmune; una malattia eteroimmune; un cancro; mastocitosi; osteoporosi o disturbi del riassorbimento osseo; una malattia o condizione infiammatoria; lupus; e/o una malattia o condizione eteroimmune, in un paziente che necessita di tale trattamento, e in cui detta composizione o formulazione è in una quantità terapeuticamente efficace.

36. La composizione farmaceutica o formulazione in compresse per l'uso come rivendicato nella rivendicazione 35, in cui la malattia autoimmune è artrite reumatoide o lupus.

37. La composizione farmaceutica o formulazione in compresse per l'uso come rivendicato nella rivendicazione 35, in cui il cancro è: un disturbo proliferativo delle cellule B; un linfoma diffuso a grandi cellule B, un linfoma follicolare o una leucemia linfocitica cronica; un cancro che è un tumore maligno a cellule B; un cancro che è un tumore maligno a cellule B selezionato tra leucemia linfocitica cronica (CLL)/linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL), linfoma a cellule mantellari (MCL), linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), e mieloma multiplo; un cancro che è un linfoma, una leucemia o un tumore solido; o un linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare, linfoma linfocitico cronico, leucemia linfocitica cronica, leucemia prolinfocitica a cellule B, linfoma linfoplasmocitico/macroglobulinemia di Waldenström, linfoma della zona marginale splenica, mieloma plasmacellulare,

plasmacitoma, linfoma a cellule B della zona marginale extranodale, linfoma a cellule B della zona marginale nodale, linfoma a cellule mantellari, linfoma a grandi cellule B mediastinico (timico), linfoma a grandi cellule B intravascolare, linfoma effusivo primario, linfoma/leucemia di Burkitt, o granulomatosi linfomatoide.

38. Processo per preparare la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10 o la formulazione in compresse di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-33, il processo comprendendo preparare granuli umidi comprendenti ibrutinib e almeno un eccipiente mediante un metodo di granulazione a umido

39. Il processo della rivendicazione 38, in cui i granuli umidi comprendono ibrutinib, mannitolo, crospovidone e sodio laurilsolfato.

40. Il processo della rivendicazione 38 o 39, comprendente inoltre

- a) essiccare i granuli umidi per formare granuli secchi,
- b) macinare i granuli secchi per formare granuli macinati,
- c) mescolare i granuli macinati con eccipienti extragranulari per formare una miscela, e
- d) comprimere la miscela per formare compresse.

41. Il processo della rivendicazione 40, in cui gli eccipienti extragranulari comprendono polivinilpirrolidone, sodio laurilsolfato, crospovidone, biossido di silicio colloidale e stearato di magnesio.

Figura 1

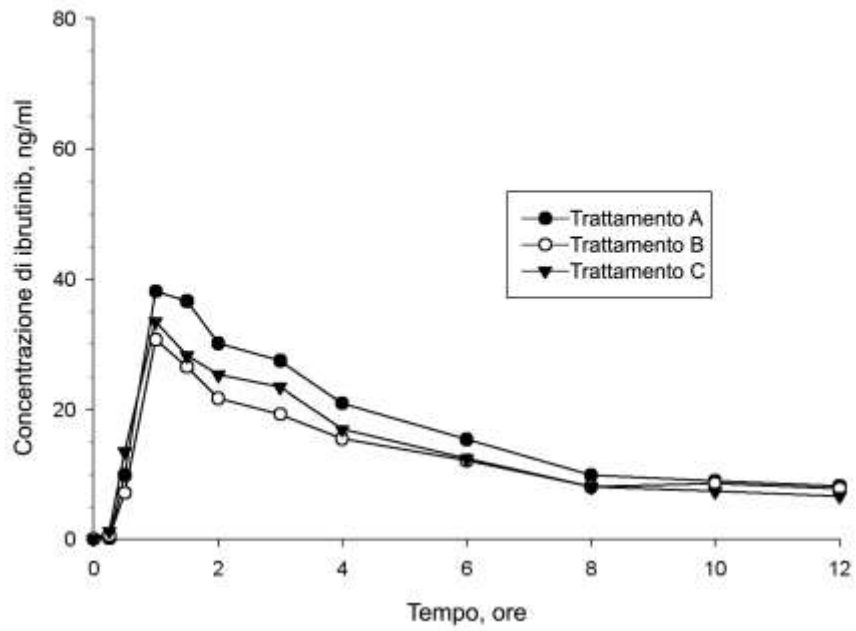


Figura 2

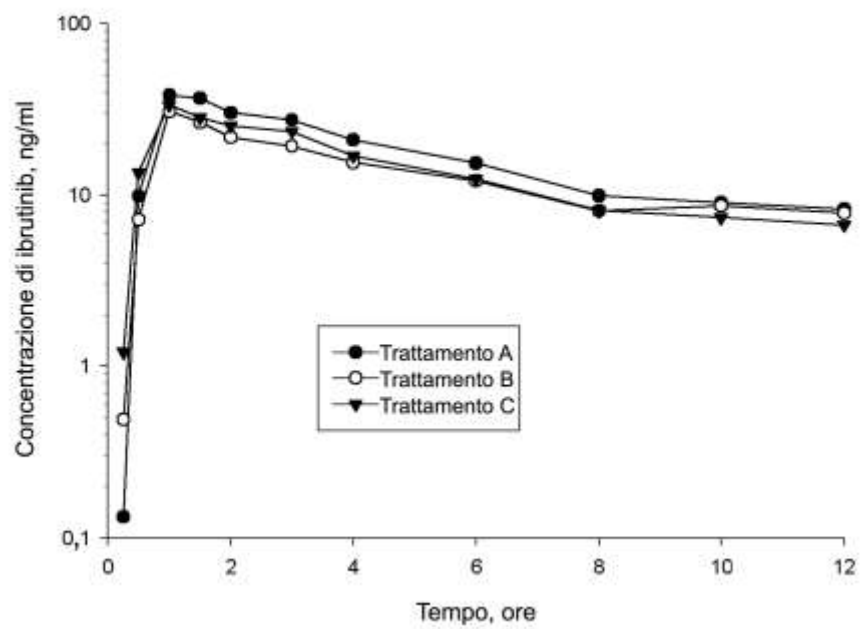


Figura 3

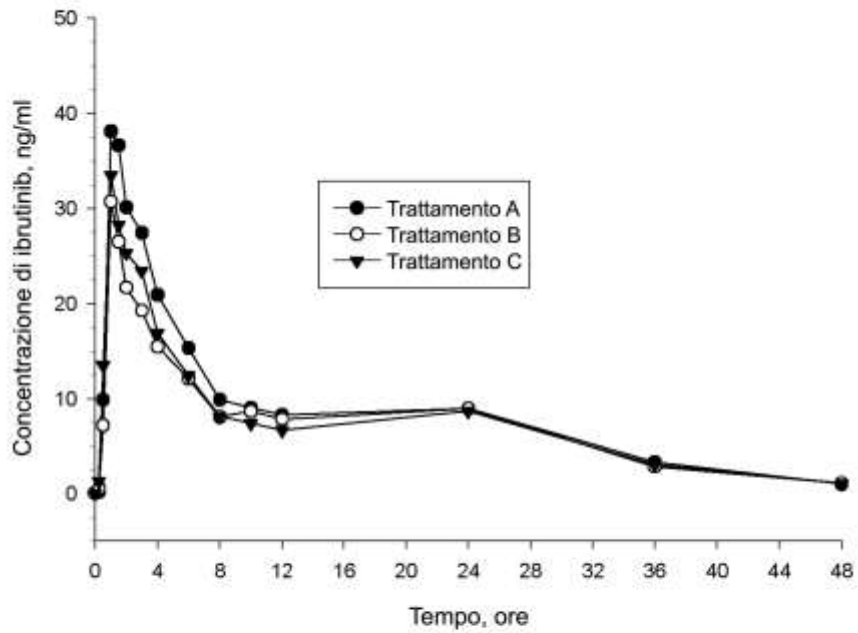


Figura 4

