



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I803454 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106101783

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 19 日

(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61K47/04 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

(30)優先權：2016/01/19 印度

201621001986

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. (BE)
比利時(72)發明人：古普塔 馬尼西 GUPTA, MANISH KUMAR (IN)；庫卡尼 帕利克席特
KULKARNI, PARIKSHIT RAMESHRAO (IN)；克里希南奈爾 賓努拉 KRISHNAN
NAIR, BINURAJ (IN)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO 2015/071432A1

審查人員：簡正芳

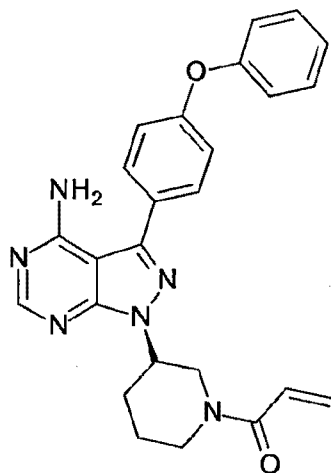
申請專利範圍項數：40 項 圖式數：4 共 94 頁

(54)名稱

包含 BTK 抑制劑的配製物/組成物

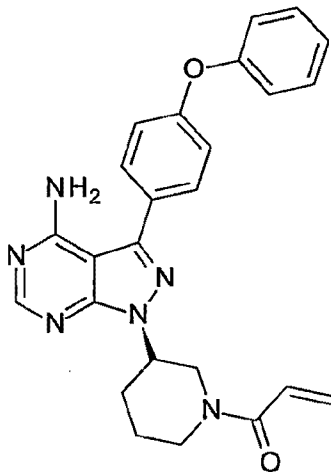
(57)摘要

揭露的係包括 BTK 抑制劑的配製物/組成物，特別是依魯替尼：



連同用於製備此配製物/組成物之方法，以及包括此配製物/組成物的使用的疾病或病症之治療方法。

Disclosed are formulations/compositions comprising a BTK inhibitor, particularly ibrutinib:



as well as processes for preparing such formulations/compositions and methods of treatment of a disease or condition that comprises the use of such formulations/compositions.

指定代表圖：

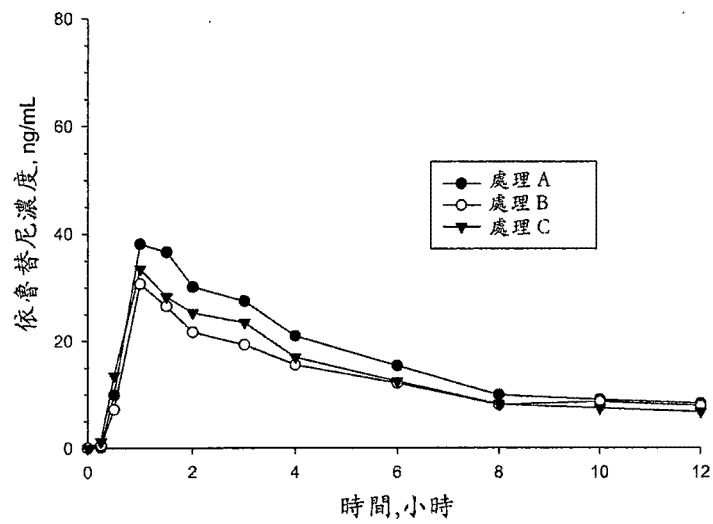


圖 1

發明摘要

※ 申請案號： 106101783

※ 申請日： 106年1月19日

※IPC 分類：

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

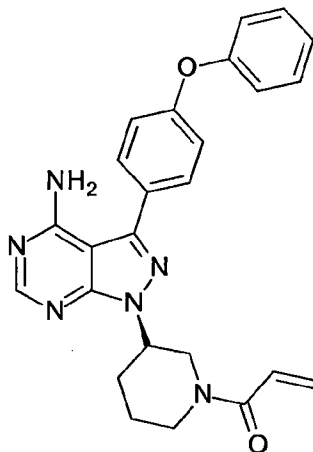
【發明名稱】（中文/英文）

包含BTK抑制劑的配製物/組成物

FORMULATIONS/COMPOSITIONS COMPRISING A BTK INHIBITOR

【中文】

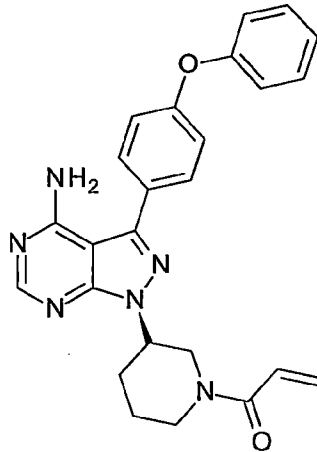
揭露的係包括BTK抑制劑的配製物/組成物，特別是依魯替尼：



連同用於製備此配製物/組成物之方法，以及包括此配製物/組成物的使用的疾病或病症之治療方法。

【英文】

Disclosed are formulations/compositions comprising a BTK inhibitor, particularly ibrutinib:



as well as processes for preparing such formulations/compositions and methods of treatment of a disease or condition that comprises the use of such formulations/compositions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

包含BTK抑制劑的配製物/組成物

FORMULATIONS/COMPOSITIONS COMPRISING A BTK INHIBITOR

【發明領域】

【0001】 本發明涉及一種布魯頓氏酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑的配製物，特別是依魯替尼 (ibrutinib)。還涉及用於製備包括BTK抑制劑的此配製物/組成物之方法，以及在將受益於BTK活性的抑制的疾病或病症的治療中使用此配製物/組成物之方法。

【發明背景】

【0002】 依魯替尼係一種有機小分子，具有IUPAC名稱1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。在多個公開文件中對其進行了描述，包括國際專利申請案WO 2008/039218 (實例1b)，並且其被描述為Btk的不可逆抑制劑。

【0003】 Btk在B細胞傳訊途徑將細胞表面B細胞受體啟動連接至下游細胞內的應答中起到了重要的作用。Btk係B細胞發育、啟動、傳訊、和存活的關鍵調控因子 (黑崎 (Kurosaki)，免疫學新見 (Curr Op Imm)，2000, 276-281；舍費爾 (Schaeffer) 和史瓦茲柏格 (Schwartzberg)，免疫學新見 (Curr Op Imm) 2000, 282-288)。此外，Btk在多個其他造血細胞傳訊途徑中起一定作用，例如巨噬細胞中的Toll樣受體 (TLR) 和細胞介素受體-介導的TNF- α 產生、肥大細胞中IgE受體 (Fc ϵ RI) 傳訊、B系淋巴細胞中Fas/APO-1細胞凋亡傳訊的抑制、和膠原蛋白刺激的血小板聚集。參

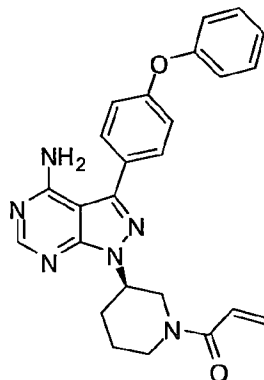
見，例如，C.A.傑佛瑞斯 (Jeffries) 等人，(2003)，*生物化學雜誌 (Journal of Biological Chemistry)* 278: 26258-26264；N.J.霍伍德 (Horwood) 等人，(2003)，*實驗醫學雜誌 (The Journal of Experimental Medicine)* 197: 1603-1611；易威奇 (Iwaki) 等人，(2005)，*生物化學雜誌 (Journal of Biological Chemistry)* 280(48): 40261-40270；瓦西列夫 (Vassilev) 等人，(1999)，*生物化學雜誌 (Journal of Biological Chemistry)* 274(3): 1646-1656，和郭 (Quek) 等人 (1998)，*當代生物學 (Current Biology)* 8(20): 1137-1140。

【0004】 因此，依魯替尼在靶向B細胞惡性腫瘤中起作用。依魯替尼阻斷刺激惡性B細胞不加控制的生長和分裂的信號。因此在臨床試驗中針對各種惡性血液病進行了研究，例如慢性淋巴球性白血病、外膜細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia) 和多發性骨髓瘤。它在一些區縣還得到了針對特定條件的法規性審批。例如由US FDA在2013年11月審批的針對外膜細胞淋巴瘤的治療，在2014年2月慢性淋巴球性白血病的治療，和在2015年1月瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症的治療。

【0005】 依魯替尼的可替代的配製物係所需要和/或期望的。

【發明內容】

【0006】 在一方面，現提供了一種包括依魯替尼的醫藥組成物，其中依魯替尼係具有化合物1的結構的化合物，



化合物1；

並且其中該醫藥組成物包括該醫藥組成物的總重量的i) 至少50% w/w 的依魯替尼，以及ii) 包括約10% w/w-30% w/w的填充劑，比如，微晶纖維素（例如，矽化微晶纖維素）的賦形劑。

【0007】 在另一方面，醫藥組成物進一步包括含有該醫藥組成物的總重量的5%-20% w/w的崩散劑（例如，交聚維酮）的賦形劑。

【0008】 在一方面係醫藥組成物，其中該賦形劑包括含有水溶性填充劑比如一種或多種多元醇（例如一種或多種糖（比如，甘露醇、乳糖等）的填充劑。在一個實施方式中，這樣的水溶性填充劑（例如，一種或多種多元醇）係另外的填充劑（例如，微晶纖維素）。

【0009】 在一方面係醫藥組成物，其中該賦形劑包括含有微晶纖維素和視情況一種或多種（例如，一種）另外的成分，比如水溶性填充劑（比如，一種或多種多元醇（例如，一種或多種糖，比如，甘露醇、乳糖等））的填充劑。

【0010】 在另一方面係醫藥組成物，其中該賦形劑不包括為甘露醇的填充劑（或，例如該微晶纖維素係作為該醫藥組成物組分的僅有的填充劑）。在另一方面係醫藥組成物，其中該賦形劑包括僅含有微晶纖維素的填充劑。

【0011】 可以用於本發明方法的微晶纖維素可以來自任何合適的來源，例如其可以是矽化微晶纖維素（SMCC），比如SMCC HD90（例如，PROSOLV SMCC®，其可以藉由JRS製藥公司（JRS Pharma）獲得）。SMCC（例如，SMCC HD90）可以產生與以下相關的優點：-高成形性-高內在流動-增強的潤滑效率-改善的摻混特性。

【0012】 在另一方面係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約50%

w/w至約80% w/w的依魯替尼。在另一個實施方式中係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約60% w/w至約80% w/w的依魯替尼。在另一個實施方式中係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約60% w/w至約70% w/w的依魯替尼。在另一個實施方式中係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約60%或約70% w/w的依魯替尼。

【0013】 在另一方面係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括顆粒內和顆粒外的成分。

【0014】 在另一方面係醫藥組成物，其中依魯替尼和填充劑（例如，微晶纖維素）係顆粒內的成分。

【0015】 在另一方面係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約10% w/w至25% w/w的填充劑（例如，微晶纖維素）。在另一個實施方式中係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約22%-23% w/w的填充劑（例如，微晶纖維素）。在另一個實施方式中係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約12% w/w的填充劑（例如，微晶纖維素）。

【0016】 在另一方面係醫藥組成物，其中交聚維酮係顆粒內和顆粒外的成分。在另一個實施方式中係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約8% w/w至約12% w/w的交聚維酮。在另一個實施方式中係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約10% w/w的交聚維酮。

【0017】 在另一方面係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約60% w/w的依魯替尼，約22%-23% w/w的填充劑（例如，微晶纖維素），以及約10% w/w的交聚維酮。

【0018】 在另一方面係醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括約70% w/w的依魯替尼，約12% w/w的填充劑（例如，微晶纖維素），和約10% w/w的交聚維酮。

【0019】 在又另一個方面係醫藥組成物，其中該醫藥組成物係使用乾法製粒方法製備的（例如，在一個實施方式中，使用碾壓過程；在另一個實施方式中，使用高剪切製粒）。在一個實施方式中，乾法製粒方法係碾壓過程，並且在這樣的實施方式中，當存在微晶纖維素（例如，作為係填充劑的賦形劑）時，那麼在一方面，使用SMCC（例如，SMCC HD90）。這樣的碾壓過程（例如，在一方面，在其中使用SMCC（比如SMCC HD90）的方面）的使用可以具有與壓縮/壓實相關的優點，提供具有足夠的硬度的片劑，並且提供增強的潤滑效率，例如，在壓片期間沒有觀察到黏附/挑取。

【0020】 在另一方面係一種進一步包括至少一種另外的藥學上可接受的賦形劑的醫藥組成物。

【0021】 在又另一個方面，係高載固體片劑配製物，包括如本文所述的醫藥組成物和一種或多種另外的藥學上可接受的賦形劑。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中該一種或多種另外的賦形劑係以從約7% w/w至約13% w/w的量存在的。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中該一種或多種另外的賦形劑選自下組，該組由以下各項組成：黏合劑、潤滑劑、助流劑、和表面活性劑。

【0022】 在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中至少一種另外的賦形劑係表面活性劑。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中存在為表面活性劑的至少一種另外的賦形劑，該表面活性劑係十二烷基硫酸鈉。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中（當存在為表面活性劑十二烷基硫酸鈉的至少另外的賦形劑時）該十二烷基硫酸鈉係按以下量存在的：從約0至約10% w/w、約4% w/w至約8% w/w、或約4% w/w至約6% w/w（在另外的一個實施方式中，該十二烷基硫酸鈉係以約4% w/w或約5% w/w的量存在的；並且在又另一個實施方式中，該十二烷基

硫酸鈉係以約0.5% w/w至約4%的量存在的)。

【0023】 在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中至少一種另外的賦形劑係助流劑。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中存在為助流劑的至少一種另外的賦形劑，該助流劑係矽石（膠態二氧化矽）。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中（當存在為助流劑矽石的至少另外的賦形劑時）該矽石（膠態二氧化矽）係按以下量存在的：從約0至約5% w/w、0.1% w/w至約1.5% w/w、約0.4% w/w至約0.8% w/w、或約0.5% w/w。

【0024】 在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中至少一種另外的賦形劑係潤滑劑。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中存在為潤滑劑的至少一種另外的賦形劑，該潤滑劑係硬脂酸鎂。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中（當存在為潤滑劑硬脂酸鎂的至少另外的賦形劑時）該硬脂酸鎂係按以下量存在的：從約0.01% w/w至約5% w/w、0.01% w/w至約2% w/w、0.1% w/w至約0.7% w/w、或約0.3% w/w至約0.5% w/w。

【0025】 在另一方面係高載固體片劑配製物，其中黏合劑（例如，聚乙炔吡咯烷酮）不存在於該配製物中（作為賦形劑）。

【0026】 在另一方面中係高載固體片劑配製物，其中該片劑的總重量係約800 mg。在另一個實施方式中係高載固體片劑，其中依魯替尼係處於約560 mg的量。在另一個實施方式中係一種高載固體片劑，其中依魯替尼係處於微粒化的形式。

【0027】 在另一方面中係高載固體片劑配製物，其中該配製物用於每天一次劑量給藥。在另一個實施方式中係高載固體片劑，其中該配製物係口服劑型。

【0028】 在另一方面中係用於在需要此治療的患者中治療疾病之方法，該方法包括給予該患者如本文所述的治療有效量的醫藥組成物或配製物。

【0029】 在另一方面中係在需要此治療的患者中治療自身免疫性疾病或病症之方法，該方法包括給予該患者如本文所述的治療有效量的醫藥組成物或配製物。在一些實施方式中，該自身免疫性疾病係類風濕性關節炎或狼瘡。

【0030】 在另一方面係在需要此治療的患者中治療異種免疫疾病或病症之方法，該方法包括給予該患者如本文所述的治療有效量的醫藥組成物或配製物。

【0031】 在另一方面中係在需要此治療的患者中治療癌症之方法，該方法包括給予該患者如本文所述的治療有效量的醫藥組成物或配製物。在一些實施方式中，該癌症係B-細胞增殖性失調。在一些實施方式中，該B-細胞增殖性失調係瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤或慢性淋巴球性白血病。在一些實施方式中，該癌症係B細胞惡性腫瘤。在一些實施方式中，該癌症係B細胞惡性腫瘤，選自以下項：慢性淋巴球性白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、和多發性骨髓瘤。在一些實施方式中，該癌症係淋巴瘤、白血病或實體瘤。在一些實施方式中，該癌症係瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、B細胞幼淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫（Waldenström）巨球蛋白血症、脾邊緣帶淋巴瘤、漿細胞性骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、縱隔（胸腺）大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或

淋巴瘤樣肉芽腫。

【0032】 在另一方面係在需要此治療的患者中治療肥大細胞增生症之方法，該方法包括給予該患者治療有效量的如本文所述的醫藥組成物或配製物。

【0033】 在另一方面係在需要此治療的患者中治療骨質疏鬆症或骨吸收障礙之方法，該方法包括給予該患者如本文所述的治療有效量的醫藥組成物或配製物。

【0034】 在另一方面係在需要此治療的患者中治療炎症性疾病或病症之方法，該方法包括給予該患者如本文所述的治療有效量的醫藥組成物或配製物。

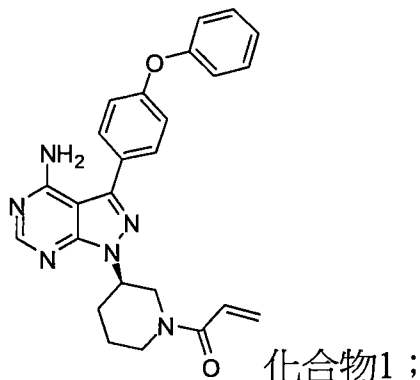
【0035】 在另一方面係在需要此治療的患者中治療狼瘡之方法，該方法包括給予該患者如本文所述的治療有效量的醫藥組成物或配製物。

【0036】 在另一個方面係用於製備包括依魯替尼的醫藥組成物（例如，如本文所述的）或片劑配製物（例如，如本文所述的）的方法，該方法包括藉由乾法製粒方法（例如，碾壓製粒方法）來製備包括依魯替尼和至少一種賦形劑的乾燥顆粒。

【0037】 在一個實施方式中，該方法可以參考以下步驟來描述：(i) 將已過篩的十二烷基硫酸鈉、矽化微晶纖維素和交聚維酮在攪拌機中摻混；(ii) 與已過篩的一半量的微粒化的依魯替尼摻混；(iii) 與已過篩的、剩餘一半量的微粒化的依魯替尼摻混；(iv) 將該摻混的物質在攪拌機中用已過篩的硬脂酸鎂進行潤滑；(v) 藉由碾壓機將該摻混物（顆粒內）壓實；(vi) 將已壓實的材料藉由碾磨機；(vii) 將經碾磨的材料與已過篩的交聚維酮和十二烷基硫酸鈉連同膠態二氧化矽的第二部分在攪拌機中摻混；(viii) 將經摻混的顆粒在攪拌機中用已過篩的硬脂酸鎂的第二部分潤滑；(ix) 使用裝

有合適工具的旋轉壓縮機將最終的摻混物壓成片劑；(x) 使用包衣機對片劑進行薄膜包衣；以及 (xi) 使用常規步驟來包裝片劑。

【0038】 在另一方面係包括依魯替尼的高載固體片劑配製物，其中依魯替尼係具有化合物1的結構的化合物，



並且該片劑包括約560 mg的依魯替尼。

【0039】 在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中依魯替尼係微粒化的形式。在另一個實施方式中，依魯替尼係噴霧乾燥形式。在另一個實施方式中，該粒度約係或少於30微米。在一個實施方式中，依魯替尼係微粒化的形式，並且該粒度係約1-30微米。在另一個實施方式中，該粒度約係或少於10微米。在另一個實施方式中，該粒度係 < 1微米。在另一個實施方式中係高載固體片劑配製物，其中該片劑用於每天一次口服給藥。

【0040】 在另一方面，本文提供的是藉由給予化合物1對患者進行治療的方法。在一些實施方式中，本文提供的是抑制一種或多種酪胺酸激酶（比如，Btk）活性的方法，或在哺乳動物中治療受益於一種或多種酪胺酸激酶（比如，Btk）的抑制的疾病、失調或病症的方法，該方法包括給予該哺乳動物治療有效量的化合物1，或藥學上可接受的鹽、藥理學上的活性代謝物、藥學上可接受的前藥，或藥學上可接受的溶劑化物。

【0041】 在另一方面，本文提供的是化合物1用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶（Btk）活性，或用於治療將受益於布魯頓氏酪胺酸激酶（Btk）活性

的抑制的疾病、失調或病症之用途。

【0042】 在一些實施方式中，向人給予包括結晶化合物1的醫藥組成物。在一些實施方式中，向人給予包括無定形化合物1的醫藥組成物。

【0043】 在一些實施方式中，將包括結晶化合物1的醫藥組成物口服給予。在一些實施方式中，將包括無定形化合物1的醫藥組成物口服給予。

【0044】 在一些實施方式中，使用包括結晶化合物1的醫藥組成物配製用於抑制酪胺酸激酶活性的藥物。在一些其他的實施方式中，使用包括結晶化合物1的醫藥組成物配製用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶（Btk）活性的藥物。在一些實施方式中，使用包括無定形化合物1的醫藥組成物配製用於抑制酪胺酸激酶活性的藥物。在一些其他的實施方式中，使用包括無定形化合物1的醫藥組成物配製用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶（Btk）活性的藥物。

【0045】 在一些實施方式中，在本文揭露的任何實施方式中（包括組成物、方法、用途、配製物、組合療法等），化合物1或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物係光學上純的（即，藉由HPLC，高於99%手性純度）。在一些實施方式中，在本文揭露的任何實施方式中（包括組成物、方法、用途、配製物、組合療法等），或溶劑化物被以下項代替：a) 較低手性純度的化合物1，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；b) 任意光學純度的1-((S)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物；或c) 消旋的1-(3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物。化合物1或其藥學上可接受的鹽

【0046】 在本文揭露的任何實施方式中（包括組成物、方法、用途、配製物、組合療法等），使用無定形化合物1。在本文揭露的任何實施方式

中（包括組成物、方法、用途、配製物、組合療法等），使用結晶化合物1。

【0047】 在一些實施方式中，在本文揭露的任一實施方式中（包括組成物、方法、用途、配製物、組合療法等），化合物1或其藥學上可接受的鹽被化合物1的活性代謝物代替。在一些實施方式中，該活性代謝物處於結晶形式。在一些實施方式中，該活性代謝物處於無定形相。在另一個實施方式中，該代謝物係分離的。在一些實施方式中，在本文揭露的任一實施方式中（包括組成物、方法、用途、配製物、組合療法等），化合物1或其藥學上可接受的鹽被以下項代替：化合物1的前藥，或化合物1的氙化類似物，或其藥學上可接受的鹽。

【0048】 從下面的詳細描述中，本文所述的方法和組成物的其他目的、特徵和優點將變得顯而易見。然而，應當理解，當指示具體實施方式時，詳細說明和具體實例僅以說明的方式給出，因為在本揭露的精神和範圍內的各種變化和修改從此詳細的描述中對於熟習該項技術者將變得清楚。本文使用的章節標題僅用於組織目的，並且不應被解釋為限制所描述的主題。本申請中引用的所有文件或文件的部分，包括但不限於專利、專利申請、文章、書籍、手冊和論文，為了任何目的藉由引用明確地整體併入本文。

【藉由引用結合】

【0049】 本說明書中提及的所有出版物和專利申請藉由引用以適用和相關的程度併入本文。

【圖式簡單說明】

【0050】 所有的四幅圖顯示“處理A”（如下文定義的）和“處理C”（還如下文定義的）之間的比較。

【0051】 圖1顯示從0至12小時的線性-線性平均血漿依魯替尼濃度對

時間的圖

【0052】 圖2顯示從0至12小時的對數-線性平均血漿依魯替尼濃度對

時間的圖

【0053】 圖3顯示從0至48小時的線性-線性平均血漿依魯替尼濃度對

時間的圖

【0054】 圖4顯示從0至48小時的對數-線性平均血漿依魯替尼濃度對

時間的圖

【實施方式】

【0055】 在各種造血細胞功能（例如，B細胞受體啟動）中，由Btk傳訊發揮著不同的作用，說明小分子Btk抑制劑（比如，化合物1）可用於受影響或影響許多細胞類型的造血譜系的多種疾病的風險的降低或其治療，該等包括，例如，自身免疫性疾病、異種免疫性病或疾病、炎症疾病、癌症（例如，B-細胞增殖性失調）、和血栓栓塞障礙。此外，不可逆BTK抑制劑化合物（比如化合物1）可用於藉由具有與不可逆抑制劑可以形成共價鍵的半胱氨酸殘基（包括Cys 481殘基）來抑制與Btk共有同源性的其他酪氨酸激酶的小亞組。

【0056】 在一些實施方式中，包括化合物1的組成物或片劑配製物可以用於哺乳動物中的自身免疫性疾病的治療，該疾病包括，但不限於類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、骨性關節炎、斯蒂爾病（Still's disease）、幼年型關節炎、狼瘡、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、奧德氏甲狀腺炎、葛瑞夫茲氏症、休格倫氏症、多發性硬化症、Guillain-Barré二氏症候群、急性播散性腦脊髓炎、愛迪生氏病、視性眼陣攣-肌陣攣綜合症、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體綜合症、再生障礙性貧血、自身免疫性肝炎、乳糜瀉、古巴士德氏症候群、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、

原發性膽汁性肝硬化、Reiter氏症候群、Takayasu氏動脈炎、顱動脈炎、溫抗體型自身免疫性溶血性貧血、華格納氏肉芽病、牛皮癬、普禿、貝切特氏病、慢性疲勞、家族性自主神經機能異常、子宮內膜組織異位、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮病、和陰唇痛症。

【0057】 在一些實施方式中，包括化合物1的組成物或片劑配製物可以用於在哺乳動物中治療異種免疫疾病或病症，包括，但不限於移植物抗宿主疾病、移植、輸血、過敏性反應、過敏症（例如，對植物花粉、乳液、藥物、食物、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎，或蟑螂等的過敏症）、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、和特異性皮炎。

【0058】 在一些實施方式中，包括化合物1的組成物或片劑配製物可以用於哺乳動物中的炎性疾病的治療，該炎性疾病包括，但不限於氣喘、炎症性腸病、闌尾炎、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、黏液囊炎、宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃體炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎、和外陰炎。在一些實施方式中，該炎性疾病係氣喘、闌尾炎、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、黏液囊炎、宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎（epicondylitis）、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵

巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃體炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎、或外陰炎。在一些實施方式中，該自身免疫性疾病係炎症性腸病、關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、骨性關節炎、斯蒂爾病（Still's disease）、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、奧德氏甲狀腺炎、葛瑞夫茲氏症、休格倫氏症、多發性硬化症、Guillain-Barré二氏症候群、急性播散性腦脊髓炎、愛迪生氏病、視性眼陣攣-肌陣攣綜合症、強直性脊柱炎、抗磷脂抗體綜合症、再生障礙性貧血、自身免疫性肝炎、乳糜瀉、古巴士德氏症候群、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、Reiter氏症候群、Takayasu氏動脈炎、顱動脈炎、溫抗體型自身免疫性溶血性貧血、華格納氏肉芽病、牛皮癬、普禿、貝切特氏病、慢性疲勞、子宮內膜組織異位、間質性膀胱炎、神經性肌強直、硬皮病、或陰唇痛症。

【0059】 在又其他的實施方式中，本文所述的方法可以用於治療癌症，例如，B-細胞增殖性失調，其包括，但不限於彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、B細胞幼淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenström macroglobulinemia）、脾邊緣帶淋巴瘤、漿細胞性骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、和淋巴瘤樣肉芽腫。

【0060】 在另外的實施方式中，本文所述的方法可以用於治療血栓栓塞障礙，其包括，但不限於心肌梗塞、心絞痛（包括不穩定型心絞痛）、

血管成形術後的再閉塞或再狹窄或主動脈冠狀動脈分流、卒中、短暫性局部缺血、外周動脈閉塞障礙、肺栓塞、和深靜脈血栓。

惡性血液病

【0061】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療惡性血液腫瘤之方法，該方法包括：給予個體包含一定量的化合物1的本文所述的組成物或片劑配製物。

【0062】 在一些實施方式中，該惡性血液病係非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、高風險CLL，或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施方式中，該惡性血液病係濾泡性淋巴瘤（FL）、彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤（MM）、邊緣帶淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高級別B細胞淋巴瘤、或結外邊緣帶B細胞淋巴瘤。在一些實施方式中，該惡性血液病係急性的或慢性的髓細胞性（或髓樣）白血病、骨髓增生異常綜合症、急性淋巴母細胞性白血病、或先質B細胞急性淋巴母細胞性白血病。在一些實施方式中，該惡性血液病係慢性淋巴球性白血病（CLL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係外膜細胞淋巴瘤（MCL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL），ABC亞型。在一些實施方式中，該惡性血液病係彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL），GCB亞型。在一些實施方式中，該惡性血液病係瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症（WM）。在一些實施方式中，該惡性血液病係多發性骨髓瘤（MM）。在一些實施方式中，該惡性血液病係伯基特淋巴瘤。在一些實施方式中，該惡性血液病係濾泡性淋巴瘤（FL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係

轉變的濾泡性淋巴瘤。在一些實施方式中，該惡性血液病係邊緣帶淋巴瘤。

【0063】 在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、復發性或難治性外膜細胞淋巴瘤（MCL）、復發性或難治性濾泡性淋巴瘤（FL）、復發性或難治性CLL、復發性或難治性SLL、復發性或難治性多發性骨髓瘤、復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、復發性或難治性多發性骨髓瘤（MM）、復發性或難治性邊緣帶淋巴瘤、復發性或難治性伯基特淋巴瘤、復發性或難治性非-伯基特高級別B細胞淋巴瘤、復發性或難治性結外邊緣帶B細胞淋巴瘤。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性急性或慢性髓細胞性（或髓樣）白血病、復發性或難治性骨髓增生異常綜合症、復發性或難治性急性淋巴母細胞性白血病、或復發性或難治性先質B細胞急性淋巴母細胞性白血病。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性慢性淋巴球性白血病（CLL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性外膜細胞淋巴瘤（MCL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL），ABC亞型。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL），GCB亞型。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症（WM）。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性多發性骨髓瘤（MM）。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性伯基特淋巴瘤。在一些實施方式中，該惡性血液病係復發性或難治性濾泡性淋巴瘤（FL）。

【0064】 在一些實施方式中，該惡性血液病係被分類為高風險的惡

性血液病。在一些實施方式中，該惡性血液病係高風險CLL或高風險SLL。

【0065】 B細胞淋巴組織增殖性疾病（BCLD）係血液的腫瘤，並且尤其包括非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、和白血病。BCLD可以源於淋巴組織（如，淋巴瘤的情況）或骨髓（如，白血病和骨髓瘤的情況），並且它們都與淋巴細胞或白血球的不受控的生長有關。有許多的BCLD亞型，例如，慢性淋巴球性白血病（CLL）和非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。BCLD的病程和治療取決於BCLD亞型；然而，即使在每個亞型中，臨床表現、形態學外觀和對治療的響應係異質的。

【0066】 惡性淋巴瘤係主要存在於淋巴樣組織中的細胞的致瘤性轉化。惡性淋巴瘤的兩個類群係霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。淋巴瘤的兩種類型浸潤網狀內皮組織。然而，它們在贅生性細胞起源、疾病部位、全身症狀的存在和對治療的響應方面不同，（弗裡德曼（Freedman）等人，“非霍奇金氏淋巴瘤”（“Non-Hodgkin's Lymphomas”）134章，癌症醫學（Cancer Medicine），（美國癌症協會的批准出版物，B.C.德克公司（Decker Inc.），漢米爾頓,安大略湖，2003）。

非霍奇金氏淋巴瘤

【0067】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療非霍奇金氏淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0068】 在某些實施方式中，本文另外揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性非霍奇金氏淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體治療有效量的化合物1。在一些實施方式中，該非霍奇金氏淋巴瘤係復發性或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、復發性或難治性外膜細胞淋巴瘤、復發性或難治性濾泡性淋巴瘤，或復發性或難治性CLL。

【0069】 非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）係主要為B細胞來源的不同組的惡性腫瘤。NHL可以在與淋巴系統相關的任何器官中發展，比如脾、淋巴結或扁桃體，並且可以在任何年齡發生。NHL通常係由淋巴結腫大、發熱、和體重喪失為標誌。NHL被分類為B細胞或T-細胞NHL。與骨髓或幹細胞移植後的淋巴組織增殖性疾病有關的淋巴瘤通常係B細胞NHL。在工作制定分類表中，NHL由於它們的自然史而被分為低、中和高度類別（參見“非霍奇金氏淋巴瘤病理分類專案”（“The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project”）癌症（Cancer）49(1982): 2112-2135）。該低度淋巴瘤係無痛的，具有5至10年的中位存活期（霍寧（Horning）和羅森伯格（Rosenberg）(1984)新英格蘭醫學雜誌(N. Engl. J. Med.)311: 1471-1475）。儘管化學療法可以誘導大多數無痛的淋巴瘤的緩解，治癒係罕見的，並且大多數患者最終復發，需要進一步的治療。中度和高度淋巴瘤係更具入侵性的腫瘤，但是它們有更大的機會用化學療法治癒。然而，該等患者中的大部分將復發，並且需要進一步的治療。

【0070】 B細胞NHL的非限制性列表包括伯基特淋巴瘤（例如，地方性伯基特淋巴瘤和散發性伯基特淋巴瘤）、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚邊緣帶淋巴瘤（MZL）、彌漫性大細胞淋巴瘤（DLBCL）、彌漫性混合小細胞和大細胞淋巴瘤、彌漫性小卵裂細胞、彌漫性小淋巴細胞淋巴瘤、結外邊緣帶B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、濾泡性小卵裂細胞（1級）、濾泡性混合小卵裂和大細胞（2級）、濾泡性大細胞（3級）、血管內大B細胞淋巴瘤、血管內淋巴瘤病、大細胞免疫母細胞淋巴瘤、大細胞淋巴瘤（LCL）、成淋巴細胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、先質B-成淋巴細胞淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病（CLL）/小淋巴細胞性淋巴瘤（SLL）、結外邊緣帶B細胞淋巴瘤-

黏膜相關淋巴樣組織（MALT）淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、脾邊緣帶B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、淋巴細胞淋巴瘤、多毛細胞白血病、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、和原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤。另外的非霍奇金氏淋巴瘤被考慮在本發明的範圍內，並且對於熟習該項技術者係明顯的。

DLBCL

【0071】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療DLCBL的方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性DLCBL之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0072】 如本文所用，術語“瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）”係指具有瀰漫性生長模式和高中度增殖指數的生髮中心B淋巴細胞的腫瘤。DLBCL代表所有淋巴瘤的大約30%，並且可以存在幾種形態變體，包括中心母細胞、免疫母細胞、T細胞/組織細胞富集、間變性和漿母細胞亞型。遺傳學檢測顯示有不同的DLBCL亞型。該等亞型似乎對於治療具有不同的前景（預測）和響應。DLBCL可以影響任何年齡群，但是大多發生在老年人中（平均年齡係65歲上下）。

【0073】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤、經活化的B細胞樣亞型（ABC-DLBCL）之方法，該方法包括：給予該個體從300 mg/天至高達並包括1000 mg/天的量的不可逆BTK抑制劑。瀰漫性大B細胞淋巴瘤（ABC-DLBCL）的ABC亞型被認為係起源於在細胞質分化期間停滯的後生髮中心B細胞。DLBCL

(ABC-DLBCL)的ABC亞型占到了總DLBCL診斷的大約30%。它被認為係DLBCL分子亞型中最不可治癒的並且，因此，與具有其他類型的DLBCL的個體相比，診斷為ABC-DLBCL的患者通常顯示出顯著降低的存活率。ABC-DLBCL最常見與使生髮中心主要調控因子BCL6失調的染色體易位和使編碼血漿細胞分化所需的轉錄抑制蛋白的PRDM1基因失活的突變相關。

【0074】 在ABC-DLBCL的發病機制中特別相關的傳訊途徑係由核因子(NF)- κ B轉錄複合體介導的傳訊途徑。該NF- κ B家族包括5個成員(p50、p52、p65、c-rel和RelB)，形成同-和異二聚體，並且作為轉錄因子來介導各種增殖、細胞凋亡、炎症和免疫應答，並且對正常B細胞發育和存活至關重要。NF- κ B被真核細胞廣泛用作控制細胞增殖和細胞存活的基因調節子。因此，許多不同類型的人類腫瘤具有錯誤調節的NF- κ B：即NF- κ B係組成性活性的。活性NF- κ B打開保持細胞增殖的基因的表現，並且保護該細胞免受否則將藉由細胞凋亡而死亡的病症。

【0075】 ABC DLBCL對NF- κ B的依賴性取決於包括CARD11、BCL10和MALT1(CBM複合體)的I κ B激酶上游的傳訊途徑。CBM途徑的干擾消滅在ABC DLBCL細胞中的NF- κ B傳訊，並且引起細胞凋亡。針對該NF- κ B途徑的組成性活性的分子基礎係目前研究的主題，但是對ABC DLBCL基因組的一些體細胞改變明顯地引起該途徑。例如，DLBCL中的CARD11的捲曲螺旋結構域的體細胞突變使得該傳訊支架蛋白能夠自發地使與MALT1和BCL10的蛋白質間相互作用來成核，導致IKK活性和NF- κ B活化。B細胞受體傳訊途徑的組成性活性已涉及具有野生型CARD11的ABC DLBCL中的NF- κ B啟動，並且這與B細胞受體亞基CD79A和CD79B的胞質尾區中的突變相關。傳訊銜接子MYD88中的致癌活化突變啟動NF- κ B並與B細胞受體傳訊協同維持ABC DLBCL細胞的存活。另外，在該NF- κ B途徑，

A20中的負調節物的鈍化突變，幾乎專一地在ABC DLBCL中發生。

【0076】 事實上，最近在超過50%的ABC-DLBCL患者中鑒定到影響NF- κ B傳訊途徑的多種組分的遺傳改變，其中該等損傷促進組成性NF- κ B啟動，從而促進淋巴瘤生長。該等包括CARD11（約10%的病例），淋巴細胞特異性細胞質支架蛋白與MALT1和BCL10一起形成該BCR信號體的突變，其從抗原受體至NF- κ B啟動的下游介體傳播信號。甚至更大部分的病例（約30%）攜帶雙等位基因遺傳損傷失活負性NF- κ B調節劑A20。此外，已經在ABC-DLBCL腫瘤樣品中觀察到NF- κ B靶基因的高水平表現。參見，例如，U.克萊因（U. Klein）等人，（2008），免疫學自然綜述（*Nature Reviews Immunology*）8: 22-23；R.E.大衛斯（Davis）等人，（2001），實驗醫學雜誌（*Journal of Experimental Medicine*）194: 1861-1874；G.倫茲（Lentz）等人，（2008），科學（*Science*）319: 1676-1679；M.康派格奴（Compagno）等人，（2009），自然（*Nature*）459: 712-721；以及L.斯裡尼瓦桑（L. Srinivasan）等人，（2009），細胞（*Cell*）139: 573-586）。

【0077】 該ABC亞型的DLBCL細胞，比如OCI-Ly10，具有慢性的活性BCR傳訊，並且對如本文所述的BTK抑制劑非常靈敏。本文所描述的不可逆BTK抑制劑潛在地和不可逆地抑制OCI-Ly10（EC₅₀連續暴露 = 10 nM，EC₅₀ 1小時脈衝 = 50 nM）的生長。另外，細胞凋亡的誘導，如由半胱天冬酶啟動，膜聯蛋白-V流式細胞術所示，並且在OCILy10中觀察到在亞-G0部分的增加。靈敏細胞和抗性細胞兩者在相似水平下表現Btk，並且如圖所示使用螢光標記的親和力探針，Btk的活性位點被抑制劑完全佔據。顯示OCI-Ly10細胞具有慢性的活性BCR傳訊至NF- κ B，其被如本文所述的BTK抑制劑劑量依賴性地抑制。本文研究的細胞系中的Btk抑制劑的活性還藉由以下表徵：比較在具有和沒有BCR刺激下的信號轉導譜（Btk、PLC γ 、

ERK、NF-kB、AKT)、細胞介素分泌譜和mRNA表現譜,並且在該等譜中觀察到顯著的差異,該差異導致識別對BTK抑制劑治療最敏感的患者群體的臨床生物標記物。參見美國專利案號7,711,492和施拖得(Staudt)等人,自然(Nature),463卷,1月7日,2010,88-92頁,其內容藉由引用整體併入本文。

濾泡性淋巴瘤

【0078】 在某些實施方式中,本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療濾泡性淋巴瘤之方法,該方法包括:給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中,本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性濾泡性淋巴瘤之方法,該方法包括:給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0079】 如本文所用,術語“濾泡性淋巴瘤”係指非霍奇金氏淋巴瘤的若干類型中的任一種,其中該淋巴瘤細胞簇生成結節或濾泡。使用術語濾泡性,因為細胞傾向於在淋巴結中以圓形或結節狀形式生長。具有此淋巴瘤的人的平均年齡係約60歲。

CLL/SLL

【0080】 在某些實施方式中,本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療CLL或SLL之方法,該方法包括:給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中,本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性CLL或SLL之方法,該方法包括:給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0081】 通常認為慢性淋巴球性白血病和小淋巴細胞淋巴瘤

(CLL/SLL) 係具有略微不同的表現的相同的疾病。其中癌性細胞聚集決定它是否被稱為CLL或SLL。當發現癌細胞主要存在於淋巴結，淋巴系統的利馬豆形結構（主要係在體內發現的微小血管的系統）時，稱為SLL。SLL占到所有淋巴瘤的約5%至10%。當大多數的癌細胞位於血流和骨髓中時，稱為CLL。

【0082】 CLL和SLL兩者係生長緩慢的疾病，儘管CLL更加常見，傾向於生長更慢。以相同的方式處理CLL和SLL。它們通常不被認為可用標準治療來治癒，但是取決於該疾病的階段和生長速率，大多數患者壽命長於10年。偶爾隨著時間的推移，該等緩慢生長的淋巴瘤可以轉變為淋巴瘤的更具攻擊性的類型。

【0083】 慢性淋巴樣白血病（CLL）係白血病的最常見的類型。據估計，美國有100,760人帶有CLL生活或正在從CLL緩解。新診斷出的患有CLL的大多數人（> 75%）係超過50歲的。目前，CLL治療的重點係控制疾病及其症狀，而不是完全治癒。CLL藉由化學療法、放射療法、生物療法、或骨髓移植來治療。症狀有時藉由外科治療（脾切除術摘除增大的脾）或藉由放射療法（“減瘤”腫脹的淋巴結）。儘管在大多數情況下CLL進展緩慢，它通常被認為係不能治癒的。某些CLL被分類為係高風險的。如本文所用，“高風險CLL”表示CLL的特徵在於以下項中的至少一種1) 17p13-；2) 11q22-；3) 非突變的IgVH連同ZAP-70+和/或CD38+；或4) 三體性12。

【0084】 CLL治療通常在當患者的臨床症狀或血細胞計數表明該疾病已經進展到可以影響患者生活質量的程度時給予。

【0085】 小淋巴細胞性白血病（SLL）與同上所述的CLL非常相似，並且還是B-細胞癌症。在SLL中，異常淋巴細胞主要影響淋巴結。然而，在CLL中，異常細胞主要影響血液和骨髓。在兩種病症中脾可以被影響。SLL

在非霍奇金氏淋巴瘤的所有病例中占到約25例中的1例。它可以在從年輕成年至老年的任何時間發生，但是在50歲以下係罕見的。SLL被認為係無痛的淋巴瘤。這表示該疾病進展非常緩慢，並且患者傾向於在診斷後存活多年。然而，大多數患者被診斷為疾病晚期，並且儘管SLL對各種化療藥物反應良好，但它通常被認為係不能治癒的。雖然一些癌症傾向於在一種性別或另一種性別中更頻繁地發生，但是由於SLL導致的病例和死亡在男性和女性之間係平均分配的。診斷時的平均年齡為60歲。

【0086】 儘管SLL係無痛的，但它係持續性進展的。這種疾病的常見模式係對放射療法和/或化學療法具有疾病緩解期的高反應率之一。這在隨後幾個月或幾年後不可避免的復發。再治療導致再響應，但是該疾病將再次復發。這表示儘管SLL的短期預後係相當好的，但隨著時間的推移，許多患者發展出復發性疾病的致命併發症。考慮到通常被診斷患有CLL和SLL的個體的年齡，本領域需要具有不妨礙患者生活質量的最小副作用的、簡單且有效的對疾病進行治療。本發明滿足了本領域中的這種長期需要。

外膜細胞淋巴瘤

【0087】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療外膜細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性外膜細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0088】 如本文所用，由於外套層內的CD5陽性抗原-初始前生髮中心B細胞包圍著正常的生髮中心濾泡，術語“外膜細胞淋巴瘤”係指B細胞淋巴瘤的亞型。MCL細胞通常過度表現細胞週期蛋白D1，歸因於在DNA中

的t(11;14)染色體易位。更具體地，該易位係在t(11;14)(q13;q32)處。僅約5%的淋巴瘤係這種類型。該細胞係小到中等大小。男性係最常受影響的。患者的平均年齡係60歲出頭。淋巴瘤通常在診斷時廣泛分佈，涉及淋巴結、骨髓，並且經常涉及脾臟。外膜細胞淋巴瘤不是很快生長的淋巴瘤，但是很難治療。

邊緣帶B細胞淋巴瘤

【0089】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0090】 如本文所用，術語“邊緣帶B細胞淋巴瘤”係指一組涉及邊緣帶中淋巴組織的相關B細胞腫瘤，即濾泡性外套層外部的斑塊區。邊緣帶淋巴瘤占到淋巴瘤的約5%至10%。在顯微鏡下，該等淋巴瘤中的細胞看起來很小。有3種主要類型的邊緣帶淋巴瘤，包括結外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、和脾邊緣帶淋巴瘤。

MALT

【0091】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療MALT的方法，該方法包括：給予該個體一定量的化合物1。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性MALT之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0092】 術語“黏膜相關淋巴樣組織（MALT）淋巴瘤”，如本文所

用，係指邊緣帶淋巴瘤的結外表現。大多數MALT淋巴瘤係低度的，儘管少數患者最初表現為中級非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）或從低度形式演變而來。大多數MALT淋巴瘤發生在胃中，並且大約70%的胃MALT淋巴瘤與幽門螺桿菌感染相關。已經鑒定出若干個細胞遺傳學異常，其中最常見的是三體性3或t(11;18)。該等其他MALT淋巴瘤中的許多還與細菌或病毒感染相關。帶有MALT淋巴瘤的患者的平均年齡係約60歲。

結節邊緣帶B細胞淋巴瘤

【0093】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療結節邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性結節邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0094】 術語“結節邊緣帶B細胞淋巴瘤”係指主要在淋巴結中發現的無痛B細胞淋巴瘤。該疾病係罕見的，並且只占到所有非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）的1%。它最常於老年患者中被診斷出，其中女性比男性更易感。該疾病被分類為邊緣帶淋巴瘤，因為突變發生在B-細胞的邊緣帶。由於被限制於淋巴結中，該疾病還被分類為結節。

脾邊緣帶B細胞淋巴瘤

【0095】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療脾邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性脾邊緣帶B細胞淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治

療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0096】 術語“脾邊緣帶B細胞淋巴瘤”係指併入世界衛生組織分類中的特異性的低度小B細胞淋巴瘤。性狀特徵係脾腫大，具有絨毛形態的中度淋巴細胞增多，各種器官（特別是骨髓）參與的竇內模式，以及相對無痛的過程。在少數患者中觀察到具有增加的芽殖形成和攻擊性行為的腫瘤進展。分子和細胞遺傳學研究已經顯示，異質的結果可能是因為缺乏標準化的診斷標準。

伯基特淋巴瘤

【0097】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療伯基特淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性伯基特淋巴瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0098】 術語“伯基特淋巴瘤”係指一種通常影響兒童的非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）類型。它係一種高度攻擊性的B細胞淋巴瘤類型，通常開始於並涉及淋巴結以外的其他身體部位。儘管具有快速生長的性質，伯基特淋巴瘤通常可用現代強化療法治癒。有兩種廣泛類型的伯基特淋巴瘤—散發性的和地方性種類：

【0099】 地方性伯基特淋巴瘤：該疾病涉及的兒童遠多於成人，並且在95%的病例中與愛潑斯坦—巴爾病毒（EBV）感染相關。它主要發生在赤道非洲，其中約一半的兒童癌症係伯基特淋巴瘤。其特徵係具有涉及顎骨的高幾率，在散發性伯基特腫瘤中該獨特的特徵係罕見的。它還通常涉及腹部。

【0100】 散發性伯基特淋巴瘤：影響世界其他地方（包括歐洲和美洲）的伯基特淋巴瘤類型係散發性類型。在此同樣地，它也係主要在兒童中發生的疾病。愛潑斯坦－巴爾病毒（EBV）之間的聯繫不如地方性種類那麼強，雖然EBV感染的直接證據存在於五分之一的患者中。在超過90%的兒童中，不僅涉及淋巴結，腹部會受到顯著的影響。在散發性種類中，骨髓的涉及更加普遍。

瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症

【0101】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0102】 術語“瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症”又稱為淋巴漿細胞性淋巴瘤，係包括稱為淋巴細胞的白血球亞型的癌症。其特徵在於終末分化的B淋巴細胞的不受控的選殖增殖。其特徵還在於該淋巴瘤細胞產生稱為免疫球蛋白M（IgM）的抗體。該IgM抗體在血液中大量循環，並且導致血液的液體部分變黏稠，像漿液。這可能導致流向許多器官的血量減少，這可能導致視力（因為在眼後部的血管中的不良循環）和由在大腦內的不良血流引起的神經學問題（比如，頭痛、眩暈和混亂）。其他症狀可以包括感覺疲勞和虛弱，以及傾向於容易出血。潛在的病因尚未完全瞭解，但已經鑒定出了許多的風險因素，包括在6號染色體上的基因座6p21.3。在具有自身抗體的自身免疫性疾病的個人病史的人中發展為WM的風險增加2至3倍，並且特別是增加與肝炎、人類免疫缺陷病毒、和立克次氏體病有關的

風險。

多發性骨髓瘤

【0103】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療骨髓瘤的方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性骨髓瘤之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0104】 多發性骨髓瘤，又稱為MM、骨髓瘤、漿細胞性骨髓瘤，或卡勒氏病（奧托 卡勒（Otto Kahler）之後），係稱為血漿細胞的白血球的癌症。在人類和其他脊椎動物中，為B細胞的類型的漿細胞係負責產生抗體的免疫系統中的關鍵部分。它們在骨髓中產生，並且藉由淋巴系統轉運。

白血病

【0105】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療白血病之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包含一定量的化合物1的組成物或片劑配製物。在某些實施方式中，本文進一步揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療復發性或難治性白血病之方法，該方法包括：給予該個體本文所描述的包括治療有效量的化合物1的組成物或片劑配製物。

【0106】 白血病係血液或骨髓的一種癌症，其特徵在於血液細胞，通常係白血球（白血球）的異常增加。白血病係涵蓋疾病譜的廣義術語。第一種劃分係其急性和慢性形式之間：(i) 急性白血病的特徵在於未成熟的血液細胞的快速增加。這種聚集使得骨髓不能產生健康的血液細胞。在急性白血病中需要立即治療，因為惡性細胞的快速進展和積累，然後惡性細

胞溢出到血流中並且擴散至身體的其他器官。急性形式的白血病在兒童中係最常見的白血病形式；(ii) 慢性白血病的特徵在於相對成熟但仍然異常的白血球的過度積累。通常需要數月或數年進展，該細胞以比正常細胞高得多的速率產生，導致血液中有許多異常的白血球。慢性白血病主要發生在老年人中，但理論上可以發生在任何年齡組。另外，該疾病的細分係根據受影響的血細胞種類。將該細分的白血病劃分為淋巴母細胞性或淋巴細胞性白血病，以及髓樣或髓細胞性白血病：(i) 淋巴母細胞性或淋巴細胞性白血病，癌變發生在通常形成淋巴細胞的類型的骨髓細胞中，所述淋巴細胞係抗感染免疫系統細胞；(ii) 髓樣或髓細胞性白血病，癌變發生在通常形成紅細胞、一些其他類型的白血球和血小板的骨髓細胞類型中。

【0107】 在該等主要類別中，有若干個亞類，包括但不限於，急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、先質B細胞急性淋巴母細胞性白血病（先質B-ALL；也稱為先質B-淋巴母細胞性白血病）、急性髓細胞性白血病（AML）、慢性髓細胞性白血病（CML）、和多毛細胞白血病（HCL）。因此，在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、先質B細胞急性淋巴母細胞性白血病（先質B-ALL；也稱為先質B-淋巴母細胞性白血病）、急性髓細胞性白血病（AML）、慢性髓細胞性白血病（CML），或多毛細胞白血病（HCL）之方法，該方法包括：給予該個體一定量的化合物1。在一些實施方式中，該白血病係復發性或難治性白血病。在一些實施方式中，該白血病係復發性或難治性急性淋巴母細胞性白血病（ALL）、復發性或難治性先質B細胞急性淋巴母細胞性白血病（先質B-ALL；也稱為先質B-淋巴母細胞性白血病）、復發性或難治性急性髓細胞性白血病（AML）、復發性或難治性慢性髓細胞性白血病（CML）、或復發性或難治性多毛細胞白血病（HCL）。

【0108】 針對每個上述提及的病症的症狀、診斷性測試、和預後測試係熟知的。參見，例如，“哈里森內科醫學原理（*Harrison's Principles of Internal Medicine*®），”第16版，2004，麥格勞希爾文公司（The McGraw-Hill Companies, Inc.）戴伊（Dey）等人（2006），細胞雜誌（*Cytojournal*）3(24)、和“修訂的歐洲美洲淋巴瘤”（“Revised European American Lymphoma”（REAL））分類系統（參見，例如，由美國國家癌症研究所維護的網站）。

【0109】 許多動物模型對於建立一系列治療有效劑量的不可逆BTK抑制劑化合物（比如，化合物1），用於治療任何上述疾病係有用的。

【0110】 化合物1對上述任何一種疾病的治療效能可以在治療過程中優化。例如，正在治療的受試者可以進行診斷評價，藉由給予給定劑量的化合物1以將疾病症狀或病理的緩解與體內Btk活性抑制的實現相關聯。可以使用本領域熟知的細胞測試在存在或缺失不可逆BTK抑制劑的情況下測定Btk的在體內的活性。例如，因為活化的Btk在酪胺酸223（Y223）和酪胺酸551（Y551）處磷酸化，P-Y223或PY551-陽性細胞的磷酸特異性免疫細胞化學染色可以用於檢測或量化Btk在細胞群體中的啟動（例如，藉由經染色的對未經染色的細胞的FACS分析）。參見，例如，尼斯塔尼（Nisitani）等人（1999），美國科學院院刊（*Proc. Natl. Acad. Sci, USA*）96: 2221-2226。因此，給予受試者的Btk抑制劑化合物的量可以根據需要增加或減少，以維持用於治療受試者疾病狀態的Btk最佳抑制水平。

【0111】 化合物1可以不可逆地抑制Btk，並且可以用來治療患有布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導的病症或疾病（包括，但不限於，癌症、自身免疫和其他炎性疾病）的哺乳動物。已經顯示化合物1對如本文所述的各種疾病和病症係有療效的。

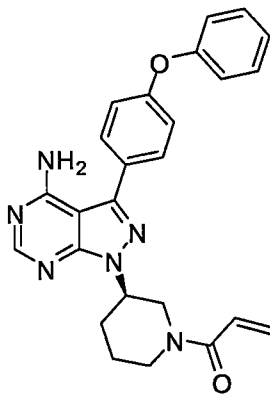
【0112】 在一些實施方式中，化合物1用於生產用於治療任何前述病

症（例如，自身免疫性疾病、炎症疾病、過敏性失調、B細胞增殖性失調或血栓栓塞性障礙）的藥物。

化合物1及其藥學上可接受的鹽

【0113】 本文所描述的BTK抑制劑化合物（即，化合物1）對具有酪胺酸激酶的胺基酸序列位置上的半胱胺酸殘基的Btk和激酶具有選擇性，該酪胺酸激酶的胺基酸序列位置與在Btk上的半胱胺酸481的胺基酸序列位置係同源的。該BTK抑制劑化合物可以形成與Btk的Cys481的共價鍵（例如，藉由邁克爾（Michael）反應）。

“化合物1”或“1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮”或“1-{(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮”或“2-丙烯-1-酮、1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-”或依魯替尼或任何其他合適的名稱指的是具有以下結構的化合物：



由化合物1形成多種多樣的藥學上可接受的鹽，並且包括：

- 藉由化合物1與有機酸反應形成的酸加成鹽，該有機酸包括脂族單-或二羧酸、苯基取代的鏈烷酸、羥基鏈烷酸、鏈烷雙酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸、胺基酸等，並且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羥基乙酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等；

- 藉由化合物1與無機酸反應形成的酸加成鹽，該無機酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸等。

【0114】 關於化合物1的術語“藥學上可接受的鹽”係指化合物1的一種鹽，其對所給予的哺乳動物不引起顯著的刺激，並且基本上不消除化合物的生物學活性和性質。

【0115】 應當理解的是，對藥學上可接受的鹽的引用包括溶劑加成型（溶劑化物）。溶劑化物包含化學計量的或非化學計量的溶劑，並且在產物形成或用藥學上可接受的溶劑分離過程中形成，該藥學上可接受的溶劑比如水、乙醇、甲醇、甲基三級丁基醚（MTBE）、二異丙醚（DIPE）、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丙醇、甲基異丁基甲酮（MIBK）、甲乙酮（MEK）、丙酮、硝基甲烷、四氫呋喃（THF）、二氯甲烷（DCM）、二噁咻、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈等。在一方面，溶劑化物的形成係使用但不限於，分類3中的一種或多種溶劑。溶劑的分類被定義於，例如，針對供人類使用的藥品註冊需要的國際會議協調技術（the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)），雜質：對殘留溶劑的指導（“Impurities: Guidelines for Residual Solvents”），Q3C(R3)，（2005年11月）。當溶劑係水時形成水合物，或當溶劑係醇時形成醇化物。在一些實施方式中，化合物1的溶劑化物，或其藥學上可接受的鹽在如本文所述的方法期間合宜地製備或形成。在一些實施方式中，化合物1的溶劑化物係無水的。在一些實施方式中，化合物1或其藥學上可接受的鹽以非溶劑化的形式存在。在一些實施方式中，化合物1或其藥學上可接受的鹽以非溶劑化的形式存在，並且係無水的。

【0116】 在又其他的實施方式中，化合物1或其藥學上可接受的鹽，以各種形式製備，包括但不限於，無定形相、結晶形式、碾磨形式和奈米

顆粒形式。在一些實施方式中，化合物1或其藥學上可接受的鹽係無定形的。在一些實施方式中，化合物1或其藥學上可接受的鹽係無定形的和無水的。在一些實施方式中，化合物1或其藥學上可接受的鹽係結晶的。在一些實施方式中，化合物1或其藥學上可接受的鹽係結晶和無水的。

【0117】 在一些實施方式中，化合物1係如美國專利案號7,514,444中所概述的來製備。

特定術語

【0118】 除非另外限定，否則在此使用的所有技術術語和科學術語均具有與所要求保護的主題所屬領域的技術人員通常理解的相同的含義。應理解，前述的概述以及以下的詳細描述都只是示例性和說明性的，而不限制任何所要求保護的主題。在本申請中，除非另有特別說明，否則單數的使用包括複數。必須指出，除非上下文另外清楚地指明，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所用，單數形式“一/一種/一個 (a/an)”和“該 (the)”包括複數指示物。在該申請中，除非另有說明，否則使用的“或”表示“和/或”。此外，術語“包括 (including)”、以及其他形式如“包括 (include)”、“包括 (includes)”和“包括 (included)”的使用不是限制性的。

【0119】 本文使用的章節標題僅用於組織目的，並且不應被解釋為限制所描述的主題。本申請中引用的所有文件或文件的部分，包括但不限於專利、專利申請、文章、書籍、手冊和論文，為了任何目的藉由引用明確地整體併入本文。

【0120】 術語“約”當在數值前使用時，表示該值可以在合理範圍內變化，例如在所述值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 內變化。

【0121】 如本文所用，術語“包括”旨在意指該組成物和方法等，

包括例舉的元素，但不排除其他。“基本上由.....組成”當用於定義組成物和方法時，應表示排除對於預期用途的組合具有任何實質意義的其他元素，但不排除不實質影響該組成物或方法的特徵的元素。“由.....組成”應表示排除非具體例舉的元素。由該等過渡術語各自所界定的實施方式在本發明的範圍內。

【0122】 關於如本文所用的配製物、組成物或成分，術語“可接受的”或“藥學上可接受的”表示對正在治療的受試者的一般健康狀況沒有持續的不利影響，或不消除該化合物的生物活性或性質，並且係相對無毒性的。

【0123】 如本文所用，術語“激動劑”係指一種化合物，該化合物的存在導致與由於蛋白質（比如像，Btk）的天然發生的配位基的存在而產生的生物學活性相同的蛋白質的生物學活性。

【0124】 如本文所用，術語“部分激動劑”係指一種化合物，該化合物的存在導致與由於蛋白質的天然發生的配位基的存在而產生的相同類型的蛋白質的生物學活性，但是該生物學活性係較低的幅度。

【0125】 如本文所用，術語“拮抗劑”係指一種化合物，該化合物的存在導致蛋白質生物學活性的幅度降低。在某些實施方式中，拮抗劑的存在導致蛋白質（比如像，Btk）生物學活性的完全抑制。在某些實施方式中，拮抗劑係抑制劑。

【0126】 如本文所用，藉由給予具體的化合物或醫藥組成物來“緩解”具體疾病、失調或病症的症狀係指任何因為給予該化合物或組成物或與該化合物或組成物的給予有關的任何嚴重程度的減輕、發病的推遲、進展的減速、或持續時間的縮短，無論是永久的還係暫時的，持久的還係短暫的。

【0127】 “生體可用率”係指被遞送到被研究的動物或人的大循環中的化合物1的劑量的百分比。當靜脈內給予時，藥物的總暴露（ $AUC_{(0-\infty)}$ ）通常被定義為100%生物可利用的（F%）。“口服生體可用率”係指與靜脈內注射相比，該醫藥組成物被口服時，化合物1被吸收到大循環中的程度。

【0128】 “血漿濃度”係指受試者血液的血漿成分中的化合物1的濃度。應該理解的係，由於關於代謝和/或與其他治療劑的可能的相互作用的變異性，化合物1的血漿濃度可以在受試者之間顯著的變化。根據在本文揭露的一個實施方式，化合物1的血漿濃度可以在不同受試者之間變化。同樣地，比如最大血漿濃度（ C_{max} ）或達到最大血漿濃度（ T_{max} ）的時間，或該血漿濃度時間曲線下總面積（ $AUC_{(0-\infty)}$ ）的值可以在不同受試者之間變化。由於這種變異性，構成化合物1的“治療有效量”所需的量可以在不同受試者之間變化。

【0129】 如本文所用，術語“布魯頓氏酪胺酸激酶，”係指來自智人的布魯頓氏酪胺酸激酶，如揭露於，例如，美國專利案號6,326,469（基因庫登錄號NP_000052）。

【0130】 如本文所用，術語“聯合給藥”或類似術語意指包括將該選擇的治療劑給予單個的患者，並且旨在包括治療方案，其中將該藥劑藉由在相同或不同的時間，以相同或不同的途徑給予。

【0131】 如本文所用，術語“有效量”或“治療有效量”係指所治療疾病或病症的一種或多種症狀得到某種程度緩解的試劑或化合物的充足給藥量。結果可為徵象、症狀或疾病原因的減少和/或緩和，或者任何其他需要的生物系統變化。例如，針對治療性用途的“有效量”係包括如本文所揭露的化合物的組成物的量，該量需要提供疾病症狀的臨床顯著降低而無過度的不良副作用。個案中的適當“有效”量可用比如劑量遞增研究等技術

確定。術語“治療有效量”包括，例如，預防有效量。本文所揭露的化合物的“有效量”係達到沒有過度的不良副作用的期望的藥理作用或治療改善的有效量。應該理解的係，由於化合物1的代謝，受試者的年齡、體重、一般狀況，所治療的病症，治療的疾病的嚴重程度，以及處方醫師的判斷的變化，“有效量”或“治療有效量”可以在不同受試者之間變化。僅作為實例，治療有效量可以藉由常規實驗來確定，包括但不限於劑量遞增臨床試驗。

【0132】 術語“增加（enhance）”或“增加了（enhancing）”表示增高或延長期望效果的效力或持續時間。作為實例，“增加了”治療劑的效果係指增高或延長在疾病、失調或病症治療期間，治療劑的效果在效力或持續時間方面的能力。如本文所用，“增強有效量”係指足以增強治療劑在治療疾病、失調或病症中的效果的有效量。當在患者中使用時，對於該用途的有效量將取決於疾病、失調或病症的嚴重性和病程，先前的治療，患者的健康狀況和對藥物的反應，以及治療醫師的判斷。

【0133】 如本文所用，激酶的術語“抑制（inhibits）”、“抑制了（inhibiting）”，或“抑制劑（inhibitor）”係指磷酸轉移酶活性的酶的抑制作用。

【0134】 如本文所用，術語“不可逆抑制劑”係指在與靶蛋白（例如，激酶）接觸時，引起與蛋白質或在蛋白質內形成新的共價鍵的化合物，由此儘管隨後存在或不存在不可逆抑制劑，一種或多種靶蛋白的生物活性（例如，磷酸轉移酶活性）被減小或消除。

【0135】 如本文所用，術語“不可逆BTK抑制劑”係指可以與Btk的胺基酸殘基形成共價鍵的Btk的抑制劑。在一個實施方式中，Btk的不可逆抑制劑可以與Btk的Cys殘基形成共價鍵；在具體的實施方式中，該不可逆抑

制劑可以與Btk的Cys 481殘基（或其同源物）或另一種酪胺酸激酶的同源對應位置處的半胱胺酸殘基形成共價鍵。

【0136】 如本文所用，術語“調節”表示直接或間接地與靶標相互作用，以改變該靶標的活性，包括（僅作為實例）增強靶標的活性，抑制靶標的活性，限制靶標的活性，或延長靶標的活性。

【0137】 如本文所用，術語“調節劑”係指改變分子活性的化合物。例如，與不存在調節劑時的活性的幅度相比，調節劑可以引起分子的某種活性幅度的增加或減少。在某些實施方式中，調節劑係抑制劑，其減少分子的一種或多種活性的幅度。在某些實施方式中，抑制劑完全地抑制分子的一種或多種活性。在某些實施方式中，調節劑係啟動劑，其增加分子的至少一種活性的幅度。在某些實施方式中，調節劑的存在導致在調節劑缺失時不會發生的活性。

【0138】 如本文所用，術語“預防有效量，”係指應用至患者，所治療的疾病、病症或失調的一種或多種症狀得到某種程度的緩解的組成物的量。在這樣的預防性應用中，這樣的量可以取決於患者的健康狀況，體重等。藉由常規實驗（包括但不限於劑量遞增臨床試驗）來確定的此預防有效量被認為係熟習該項技術者熟知的。

【0139】 如本文所用，術語“個體”、“受試者”或“患者”係指作為治療、觀察或實驗對象的動物。僅作為實例，受試者可以是，但不限於哺乳動物（包括，但不限於人）。

【0140】 如本文所用，術語“濕法製粒”係指使用製粒液體（水、有機溶劑，或溶液）進行的顆粒的配製。

【0141】 如本文所用，術語“乾法製粒”，係指不使用製粒液體（水、有機溶劑、或溶液）進行的顆粒的配製。

【0142】 如本文所用，術語“高載固體片劑配製物”係指每片劑中包括至少50% w/w的依魯替尼的固體片劑配製物。

【0143】 如本文所用， IC_{50} 係指在測量這種反應的測定中，達到50%最大反應抑制（比如，Btk的抑制）的特定測試化合物的量、濃度或劑量。

【0144】 如本文所用， EC_{50} 係指特定測試化合物的劑量、濃度或量，其引發由特定測試化合物誘導、引發或加強的特定反應在50%最大表現時的劑量依賴性反應。

醫藥組成物/配製物

【0145】 如本文所用，醫藥組成物或藥物配製物係指化合物1與如本文所述的其他化學組分（比如，載體、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、和/或賦形劑（如果適用））的混合物。該醫藥組成物幫助將該化合物給予哺乳動物。化合物可以單獨使用，或與作為混合物組分的一種或多種治療劑組合使用。

【0146】 如本文所用，術語“藥物組合”表示來自多於一種活性成分的混合或組合的產物，並且包括活性成分的固定的和非固定的組合。術語“固定的組合”表示將活性成分，例如，化合物1和共組合劑二者以單一實體或劑量的形式同時給予患者。術語“非固定的組合”表示將活性成分，例如，化合物1和共組合劑以獨立的實體，同時、同步或依次給予患者，沒有具體間隔時間限制，其中這樣的給予在該患者體內提供了這兩種化合物的有效水平。後者也適用於雞尾酒療法，例如，給予三種或更多種活性成分。

【0147】 在一些實施方式中，將結晶化合物1摻入醫藥組成物，以提供固體口服劑型，比如粉劑、速釋配製物、控釋配製物、即溶配製物、片劑、膠囊、丸劑、緩釋配製物、延長釋放配製物、脈衝式釋放配製物、多

顆粒劑配製物，以及混合的速釋和控釋配製物。

【0148】 在一些實施方式中，該稀釋劑選自以下組，該組由以下項組成：乳糖、蔗糖（例如，Dipac[®]）、右旋糖、葡萄糖結合劑、麥芽糖糊精、甘露醇、木糖醇（例如，Xylitab[®]）、山梨糖醇、環糊精、磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉、纖維素、微晶纖維素（例如，Avicel[®]）、微晶纖維素，以及滑石。

【0149】 在一方面，依魯替尼的高載配製物可以是有利的，因為其將允許每劑量給予一個片劑。目前，在臨床上依魯替尼以420 mg或560 mg（可以口服給予三個或四個膠囊（每膠囊包括140 mg依魯替尼））的劑量使用，並且因此高載片劑配製物將係有益的。然而，當給予時，相比膠囊配製物，滿足藥學上可接受的特性，比如合適的壓縮性、成形性、顆粒流動性、顆粒密度、製造過程中的完整性、運送和儲存、適當的硬度、穩定性、可吞咽性和崩散特性的高載片劑配製物係很難製備的，這係由於可以用於調整該片劑特性的賦形劑的受限制的量。此外，與膠囊劑配製物相比，片劑配製物傾向於具有較低的 C_{max} ，這係由於其在給藥後的崩散和吸收過程，特別是對於具有非常低的水溶性的依魯替尼而言。具有挑戰性的係製備具有藥學上可接受的特性和期望的PK特性（比如高的、可比性的或足夠的 C_{max} ）的依魯替尼的高載片劑配製物。

【0150】 關於可吞咽性，係本發明的一個優勢，該醫藥組成物（例如，高載藥物片劑配製物）具有良好的可吞咽性（例如，也在年老患者中），儘管事實係實際的活性成分（依魯替尼）更高（例如，420 mg或560 mg，相比於目前FDA批准的140 mg的膠囊產品）。其原因可能與該藥物配製物（例如，高載片劑）的大小/尺寸相關，當與已知的140 mg膠囊產品相比時，其可以是相當的（或有利的）。

【0151】 在一些實施方式中，該崩散劑選自下組，該組由以下各項組成：天然澱粉、預膠化澱粉、澱粉鈉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素（例如，Methocel®）、交聯甲羧纖維素、交聯甲羧纖維素鈉、交聯的羧甲基纖維素鈉、交聯的羧甲基纖維素、交聯的交聯甲羧纖維素、交聯澱粉（比如，澱粉乙醇酸鈉）、交聯的聚合物（比如，交聚維酮、交聯的聚乙烯吡咯烷酮）、藻酸鈉、黏土、以及樹膠。

【0152】 在一些實施方式中，該黏合劑係聚乙烯吡咯烷酮（例如，PVP K15、PVP K19、PVP K25、PVP K30、聚維酮® CL、Kollidon® CL、Polyplasdone® XL-10、和聚維酮® K-12）。

【0153】 在一些實施方式中，該表面活性劑係十二烷基硫酸鈉。

【0154】 在一些實施方式中，該潤滑劑係硬脂酸鎂。

【0155】 此外，如本文所述的醫藥組成物（其包括化合物1）可以配置成任何合適的劑型，包括但不限於，固體口服劑型、控釋配製物、即溶配製物、泡騰配製物、片劑、粉劑、丸劑、膠囊、緩釋配製物、延長釋放配製物、脈衝式釋放配製物、多顆粒劑配製物、以及混合的速釋和控釋配製物。

【0156】 在一些實施方式中，在本文揭露的該固體劑型可以是片劑的形式，其包括懸浮液片劑、即溶片劑、咀嚼崩散片劑、快速崩散片劑、泡騰片劑、或囊片。在其他實施方式中，該藥物配製物係處於粉劑的形式。在又其他實施方式中，該藥物配製物係處於片劑的形式，包括但不限於即溶片劑。此外，本文所描述的藥物配製物可以如單個膠囊或以多個膠囊劑型給予。在一些實施方式中，將該藥物配製物以兩個，或三個，或四個片劑給予。

【0157】 在一些實施方式中，本文所描述的組成物係藉由將化合物1

的微粒與一種或多種藥物賦形劑混合，以形成散裝摻混組成物。當稱該等散裝摻混組成物為均質的時，意指化合物1的微粒均勻分散於整個組成物中，使得該組成物可以易於再細分為同樣有效的單位劑型（比如，片劑、丸劑、和膠囊）。個體單位劑量還可以包括薄膜包衣，其在口服攝入或與稀釋劑接觸時分解。

【0158】 本文所描述的醫藥組成物或配製物可以進一步包括調味劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑、防腐劑、或其一種或多種組合。在又其他方面，使用標準的包衣程序，比如描述於雷明頓氏藥物科學（*Remington's Pharmaceutical Sciences*），第20版（2000）中的那些，將提供的薄膜包衣包圍在化合物1的配製物周圍。在一個實施方式中，將化合物1的一些或所有的微粒進行包衣。在另一個實施方式中，將化合物1的一些或所有的微粒微膠囊化。在又另一個實施方式中，化合物1的微粒係不被微膠囊化的，並且係未包衣的。

【0159】 在本文所描述的組成物或配製物中使用的合適的抗氧化劑包括，例如像，丁羥甲苯（BHT）、抗壞血酸鈉、和生育酚。

【0160】 應當理解，在如本文所述的固體劑型中使用的添加劑之間存在相當大的重疊。因此，上述列出的添加劑應僅視為示例性和非限制性的、可以是包括在本文所述的組成物或配製物中的添加劑類型。該等添加劑的量可以由熟習該項技術者根據期望的特定特性而容易地確定。

【0161】 壓制片係藉由壓縮上文所描述的配製物的散裝摻混物製備的固體劑型。在不同的實施方式中，被設計為溶解於口中的壓制片將包括一種或多種調味劑。在其他實施方式中，該壓制片將包括薄膜包裹的最終的壓制片。在一些實施方式中，該薄膜包衣可以提供來自配製物的緩釋的化合物1。在其他實施方式中，該薄膜包衣有助於患者順應性（例如，Opadry®

包衣或糖衣)。包括Opadry®的薄膜包衣典型地介於該片劑重量的從約1%至約3%之間。在其他實施方式中，該壓制片包括一種或多種賦形劑。

【0162】 在一些實施方式中，本文所描述的組成物或配製物可以配製為腸溶衣緩釋口服劑型，即，如本文所描述的醫藥組成物的口服劑型，其利用腸溶包衣來影響在胃腸道的小腸中的釋放。該腸溶衣劑型可以是含有活性成分和/或其他組成物組分的顆粒、粉劑、球粒、珠粒或微粒（其本身係包衣或未包衣的）的壓制或模制或擠出的片劑/模具（包衣或未包衣）。該腸溶包衣口服劑型可以是包含固體載體或組成物的球粒、珠粒或顆粒（其本身係包衣或未包衣的）的膠囊（包衣或未包衣）。

【0163】 如本文使用的術語“緩釋”係指遞送，使得可以在腸道更末端的一些通常可預測的位置完成釋放，如果沒有延遲釋放改變，則該釋放在該等位置之前就已經完成。在一些實施方式中，針對延緩釋放的方法係包衣。任何包衣應當施加足夠的厚度，使得整個包衣在pH低於約5時在胃腸液中不溶解，但在pH約5及以上時溶解。所預期的係，任何表現出pH依賴性溶解譜的陰離子聚合物可以用作在本文所描述的方法和組成物中的腸溶包衣，以實現遞送至下胃腸道。在一些實施方式中，本文所描述的聚合物係陰離子羧基聚合物。在其他實施方式中，該聚合物及其相容性混合物、和它們的一些特性包括但不限於：

蟲膠，也稱為純化的蟲漆，從昆蟲的樹脂分泌物而獲得的精煉的產物。這種包衣溶解於pH > 7的介質中；

丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能（主要係它們在生物流體中的溶解度）可以基於取代的程度和類型而變化。合適的丙烯酸聚合物的實例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯銨共聚物。尤特奇（Eudragit）系列E、L、S、RL、RS和NE（Rohm Pharma公司）作為溶解於有機溶劑、水分散體，

或乾制粉劑係可用的。尤特奇系列RL、NE、和RS在胃腸道中係不溶解的，但是係可滲透的，並且主要針對結腸的靶向來使用。尤特奇系列E於胃中溶解。尤特奇系列L、L-30D和S在胃中係不溶解的，並且於腸中溶解；

纖維素衍生物。合適的纖維素衍生物地實例係：乙基纖維素；纖維素的部分乙酸酯與鄰苯二甲酸酐的反應混合物。性能可以根據取代的程度和類型而變化。鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)溶解於 $\text{pH} > 6$ 。Aquateric(FMC)係基於水的系統，並且係具有 $< 1 \mu\text{m}$ 的微粒的噴霧乾燥的CAP假乳膠。在Aquateric中的其他組分可以包括普流尼克、吐溫、和乙醯化的單醯甘油。其他合適的纖維素衍生物包括：乙酸偏苯三酸纖維素(Eastman)；甲基纖維素(Pharmacoat, 美多秀)；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMCP)；羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯(HPMCS)；以及乙酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯(例如，AQOAT(Shin Etsu))。性能可以根據取代的程度和類型而變化。例如，HPMCP(比如，HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F)級係適合的。性能可以根據取代的程度和類型而變化。例如，羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸鹽的適合的級包括，但不限於AS-LG(LF)(其在 $\text{pH} 5$ 下溶解)、AS-MG(MF)(其在 $\text{pH} 5.5$ 下溶解)以及AS-HG(HF)(其在較高 pH 下溶解)。將該等聚合物以針對水性分散劑的顆粒劑或細粉劑提供；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸鹽(PVAP)。PVAP溶解於 $\text{pH} > 5$ ，並且它對水蒸氣和胃液的可滲透更小。

【0164】 在一些實施方式中，該包衣可以，並且通常確實含有增塑劑和可能的其他包衣賦形劑，例如本領域公知的著色劑、滑石、和/或硬脂酸鎂。合適的增塑劑包括：檸檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋汀(三乙酸甘油酯)、乙醯檸檬酸三乙酯(Citroflex A2)、卡波蠟(Carbowax) 400(聚乙二醇400)、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯化的單醯甘油、甘

油、脂肪酸酯、丙二醇、和鄰苯二甲酸二丁酯。特別地，陰離子羧基丙烯酸聚合物通常將包含以重量計10%-25%的增塑劑，尤其係二丁基鄰苯二甲酸鹽、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯和三醋汀。常規的包衣技術比如噴霧或鍋包衣被用於施加包衣。包衣厚度必須足以確保該口服劑型保持完整，直到達到在腸道中局部遞送的期望位置。

【0165】 除了增塑劑，可以將著色劑、防黏劑、表面活性劑、消泡劑、潤滑劑（例如，棕櫚蠟（carnauba wax）或PEG）添加至包衣，以溶解或分散該包衣材料，並且改善包衣性能和包衣產物。

【0166】 在其他實施方式中，本文所述的配製物（包括化合物1）使用脈衝式劑型來遞送。脈衝式劑型能夠在受控遲延時間之後的預定時間點或在特定部位處提供一個或多個立即釋放的脈衝。熟習該項技術者已知許多其他類型的控釋系統並且適合與如本文所述的配製物一起使用。此類遞送系統的實例包括，例如，基於聚合物的系統，比如聚乳酸和聚乙醇酸，聚酞和聚己內酯；多孔基質，為脂質的基於非聚合物的系統，包括固醇，比如膽固醇、膽固醇酯和脂肪酸，或中性脂肪，比如甘油單酯、甘油二酯和甘油三酯；水凝膠釋放系統；矽橡膠系統；基於肽的系統；蠟包衣，生物易蝕的劑型，使用常規黏合劑的壓制片等。參見，例如，利伯曼（Lieberman）等人，藥物劑型（*Pharmaceutical Dosage Forms*）第2版，卷1，209-214頁（1990）；辛格（Singh）等人，製劑技術百科全書（*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*，）第2版，751-753頁（2002）；美國專利案號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和6,932,983，其各自藉由引用結合在此。

【0167】 在一些實施方式中，提供了藥物配製物，包括用於口服給

予受試者的化合物1的微粒和至少一種分散劑或懸浮劑。該配製物可以是用於懸浮的粉劑和/或顆粒，並且在與水混合時，獲得基本均勻的懸浮液。

【0168】 應當理解，如本文所述的水性分散劑或懸浮液中使用的上述列出的添加劑之間存在重疊，因為給定的添加劑通常由本領域不同從業者進行不同地分類，或通常用於若干不同功能中的任何一種。因此，上述列出的添加劑應僅視為示例性和非限制性的、可以是包括在本文所述的配製物中的添加劑類型。該等添加劑的量可以由熟習該項技術者根據期望的特定特性而容易地確定。

劑量給藥和治療方案

【0169】 在一些實施方式中，給予哺乳動物的化合物1的量係從300 mg/天至高達並包括1000 mg/天。在一些實施方式中，給予哺乳動物的化合物1的量係從420 mg/天至高達並包括840 mg/天。在一些實施方式中，給予哺乳動物的化合物1的量係約420 mg/天、約560 mg/天、或約840 mg/天。在一些實施方式中，給予哺乳動物的化合物1的量係約420 mg/天。在一些實施方式中，給予哺乳動物的化合物1的量係約560 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的AUC₀₋₂₄係介於約150和約3500 ng*h/mL之間。在一些實施方式中，化合物1的AUC₀₋₂₄係介於約500和約1100 ng*h/mL之間。在一些實施方式中，化合物1係口服給予的。在一些實施方式中，化合物1係每天一次、兩次、或三次給予。在一些實施方式中，化合物1係每天給予的。在一些實施方式中，化合物1係每天一次給予的。在一些實施方式中，化合物1係每隔一天給予的。在一些實施方式中，該化合物1係一種維持療法。

【0170】 化合物1可用於製備用於抑制Btk或其同源物，或用於治療至少部分地受益於Btk或其同源物的抑制（包括所診斷的帶有惡性血液病的受試者）的疾病或病症的藥物。另外，一種用於在需要此類治療的受試者

中治療本文所描述的任何疾病或病症之方法包括將包含化合物1、或其藥學上可接受的鹽、藥學上可接受的N氧化物、藥理學上有活性代謝物、藥學上可接受的前藥、或藥學上可接受的溶劑化物的醫藥組成物以治療有效量給予所述受試者。

【0171】 包含化合物1的組成物可以出於預防性、治療性、或維持性治療給予。在一些實施方式中，針對治療應用，給予包含化合物1的組成物（例如，給予至診斷出帶有惡性血液病的受試者）。在一些實施方式中，針對治療應用，給予包含化合物1的組成物（例如，給予至易感的或否則處於發展成惡性血液病的危險中的受試者）。在一些實施方式中，將包含化合物1的組成物作為維持療法給予處於緩解期的患者。

【0172】 化合物1的量將取決於用途（例如，治療、預防、或維持）。化合物1的量將取決於疾病或病症的嚴重性和病程、先前的療法、患者的健康狀況、體重、和對藥物的反應、以及治療醫師的判斷。藉由常規實驗（包括但不限於劑量遞增臨床試驗）來確定的此治療有效量被認為係熟習該項技術者熟知的。在一些實施方式中，化合物1的量係從300 mg/天至高達並包括1000 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係從420 mg/天至高達並包括840 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係從400 mg/天至高達並包括860 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係約360 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係約420 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係約560 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係約840 mg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係從2 mg/kg/天至高達並包括13 mg/kg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係從2.5 mg/kg/天至高達並包括8 mg/kg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係從2.5 mg/kg/天至高達並包括6 mg/kg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係從2.5 mg/kg/天至高達並包括4 mg/kg/

天。在一些實施方式中，化合物1的量係約2.5 mg/kg/天。在一些實施方式中，化合物1的量係約8 mg/kg/天。

【0173】 在一些實施方式中，本文所描述的醫藥組成物包括約140 mg的化合物1。在一些實施方式中，製備包括約140 mg的化合物1的片劑配製物。在一些實施方式中，每天給予2、3、4、或5個片劑配製物。在一些實施方式中，每天給予3或4個膠囊。在一些實施方式中，片劑係每天一次給予的。在一些實施方式中，膠囊係每天一次給予的。在其他實施方式中，片劑係一天多次給予的。

【0174】 在一些實施方式中，化合物1係每天給予的。在一些實施方式中，化合物1係每隔一天給予的。

【0175】 在一些實施方式中，化合物1係每天一次給予的。在一些實施方式中，化合物1係每天兩次給予的。在一些實施方式中，化合物1係每天三次給予的。在一些實施方式中，化合物1係每天四次給予的。

【0176】 在一些實施方式中，給予化合物1直到疾病進展、不可接受的毒性、或個體選擇為止。在一些實施方式中，每天給予化合物1直到疾病進展、不可接受的毒性、或個體選擇為止。在一些實施方式中，每隔一天給予化合物1直到疾病進展、不可接受的毒性、或個體選擇為止。

【0177】 在其中根據醫生的判定，患者狀況確實改善的情況下，可以連續給予該化合物；可替代地，正在被給予的藥物的劑量可以暫時減少或在一定時間長度內暫時暫停給予（例如“停藥期（drug holiday）”）。停藥期的長度可以在2天和1年之間變化，包括（僅作為實例）2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天、或365天。停藥期期間的劑量減少可以是從10%-100%，包括（僅作為

實例) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或100%。

【0178】 一旦患者狀況發生改善，必要時給予維持劑量。隨後，給藥的劑量或頻率或兩者可隨症狀而變化減少至一定水平，該水平下改善的疾病、失調或病症能得以維持。然而，基於任何症狀的復發，患者可能需要長期的間歇治療。

【0179】 與這樣的量相對應的給定藥劑的量將根據比如特定化合物、疾病的嚴重性、需要治療的受試者或宿主的特性（例如，體重）等因素而變化，但是仍然能以本領域已知的方式根據該病例的具體情況（包括，例如正在給予的具體藥劑、給予途徑、和正在被治療的受試者或宿主）進行常規地確定。然而，通常，成人治療所使用劑量將典型地係在每天0.02-5000 mg，或每天從約1-1500 mg的範圍內。該期望的劑量可以方便地以單一劑量或者以同時（或經一短時段）或以適當的間隔給予的分開劑量呈現，例如以每天兩個、三個、四個或更多個子劑量給予。

【0180】 本文所描述的醫藥組成物或配製物係可以針對精確劑量單次給予的合適的單位劑型。在單位劑型中，將該配製物分成含有適量數量的一種或多種化合物的單位劑量。該單位劑量可以是處於含有離散量的配製物的包裝形式。非限制性實例係包裝在小瓶或安瓿中的片劑或膠囊、以及粉劑。水性懸浮液組成物可以包裝於單次劑量的不能再封閉的容器。可替代地，可以使用多劑量的可再封閉的容器，在這種情況下，在組成物中通常包含防腐劑。在一些實施方式中，每個單位劑型包括140 mg的化合物1。在一些實施方式中，每天給予個體1個單位劑型。在一些實施方式中，每天給予個體2個單位劑型。在一些實施方式中，每天給予個體3個單位劑型。在一些實施方式中，每天給予個體4個單位劑型。

【0181】 上述範圍僅僅是暗示性的，因為關於單個治療方案的變數的數量龐大，並且來自該等推薦值的相當大的偏差並不罕見。這樣的劑量可以根據許多的變數而改變，不限於所使用的該化合物的活性、待治療的疾病或病症、給予模式、個體受試者的需求、正在治療的疾病或病症的嚴重性，以及執業醫師的判斷。

【0182】 可以藉由細胞培養或實驗動物的標準藥物程序來確定此類治療方案的毒性和治療效能，包括但不限於LD₅₀（50%的群體致死的劑量）和ED₅₀（在50%的群體中治療有效的劑量）的確定。在毒性和治療效果之間的劑量比為治療指數，它可以表示為LD₅₀和ED₅₀之間的比率。表現出高治療指數的化合物係較佳的。從細胞培養測定和動物研究中獲得的數據可用於配製用於人的劑量範圍。此類化合物的劑量優選的是在包括ED₅₀和最小毒性的循環濃度範圍內。該劑量可以在這個範圍之內變化，其取決於所使用的劑型和利用的給藥途徑。

組合療法

【0183】 在某些情況下，適合將化合物1與其他治療劑組合給予。

【0184】 在一個實施方式中，本文所描述的組成物和方法還與其他治療劑聯合使用，該治療劑根據其正在治療的病症的特定有用性而選擇。通常，本文所描述的組成物和在應用組合療法的實施方式中的其他藥劑沒有必要以相同的醫藥組成物來給予，並且因為不同的物理和化學性質，藉由不同途徑來給予。在一個實施方式中，首次給藥係根據已建立的方案來進行，然後係基於觀察到的效果、劑量、給藥模式和給藥次數做進一步的修改。

【0185】 在不同的實施方式中，將該化合物同步地（例如，同時地、基本上同時地或在相同治療方案內）或依次地給予，其取決於該患者的疾

病、病症的特性，以及使用的化合物的實際選擇。在某些實施方式中，在治療方案期間基於對所治療的疾病和患者的病症的評價確定給予次序和每種治療劑的重複施用次數。

【0186】 對於如本文所述的組合療法，共同給予的化合物的劑量的變化取決於所用的共同藥物的類型、所使用的具體藥物、正在治療的疾病或病症等。

【0187】 此類組合的單個化合物在單獨的或組合的藥物配製物中依次或同時給予。在一個實施方式中，單個化合物將以組合的藥物配製物同時地給予。熟習該項技術者將理解已知治療劑的合適的劑量。

【0188】 本文提及的組合方便地以醫藥組成物與藥學上可接受的一種或多種稀釋劑或載體一起使用。

【0189】 在某些實施方式中，本文揭露了一種用於在對其有需要的個體中治療癌症之方法，該方法包括：給予該個體一定量的化合物1。在一些實施方式中，該方法進一步包括給予第二種癌症治療方案。

【0190】 在一些實施方式中，在第二種癌症治療方案之前給予BTK抑制劑減少了對第二種癌症治療方案的免疫介導的反應。在一些實施方式中，在奧法木單抗之前給予化合物1減少了對奧法木單抗的免疫介導的反應。

【0191】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括化學治療劑、類固醇、免疫治療劑、靶向療法、或其組合。在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括B細胞受體途徑抑制劑。在一些實施方式中，該B細胞受體途徑抑制劑係CD79A抑制劑、CD79B抑制劑、CD19抑制劑、Lyn抑制劑、Syk抑制劑、PI3K抑制劑、Blnk抑制劑、PLC γ 抑制劑、PKC β 抑制劑、或其組合。在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括抗體、B細胞受體

傳訊抑制劑、PI3K抑制劑、IAP抑制劑、mTOR抑制劑、免疫化學療法、放射免疫治療、DNA損傷劑、蛋白酶體抑制劑、Cyp3A4抑制劑、組蛋白脫乙酰酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑、hedgehog抑制劑、Hsp90抑制劑、端粒末端轉移酶抑制劑、Jak1/2抑制劑、蛋白酶抑制劑、PKC抑制劑、PARP抑制劑、或其組合。

【0192】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括苯丁酸氮芥（chlorambucil）、異環磷醯胺（ifosphamide）、阿黴素（doxorubicin）、美沙拉秦（mesalazine）、沙利度胺（thalidomide）、來那度胺（lenalidomide）、坦羅莫司（temsirolimus）、依維莫司（everolimus）、氟達拉濱（fludarabine）、福他替尼（fostamatinib）、紫杉醇（paclitaxel）、多西他賽（docetaxel）、奧法木單抗（ofatumumab）、利妥昔單抗（rituximab）、地塞米松（dexamethasone）、強體松（prednisone）、CAL-101、替伊莫單抗（ibritumomab）、托西莫單抗（tositumomab）、硼替佐米（bortezomib）、噴司他丁（pentostatin）、內皮生長抑素（endostatin）、EPOCH-R、DA-EPOCH-R、利福平（rifampin）、塞利耐克斯（selinexor）、吉西他濱（gemcitabine）、奧濱尤妥珠單抗（obinituzumab）、卡莫司汀（carmustine）、阿糖胞苷（cytarabine）、美法倫（melphalan）、烏妥昔單抗（ublrituximab）、帕博西尼（palbociclib）、ACP-196（Acerta製藥公司BV）、TGR-1202（TG治療公司）、TEDDI、TEDD從、MEDI4736（阿斯利康公司）、ABT-0199（艾伯維公司）、CC-122（新基醫藥公司）、LD-AraC、酮康唑（LD-AraC）、依託泊苷（ketoconazole）、卡鉑（etoposide）、莫西沙星（moxifloxacin）、亞葉酸（citrovorum）、胺甲喋呤（methotrexate）、非格司亭（filgrastim）、美司鈉（mesna）、長春新鹼（vincristine）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、紅黴素（erythromycin）、伏立康唑（voriconazole）、納武單抗（nivolumab）、

或其組合。

【0193】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括環磷醯胺、
羥基柔紅黴素、長春新鹼和強的松，並且視情況係利妥昔單抗。

【0194】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括苯達莫司汀
和利妥昔單抗。

【0195】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括氟達拉濱、
環磷醯胺和利妥昔單抗。

【0196】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括環磷醯胺、
長春新鹼和強的松，並且視情況係利妥昔單抗。

【0197】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括依託泊苷、
阿黴素、長春新鹼、環磷醯胺、普賴蘇穠，並且視情況係利妥昔單抗。

【0198】 在一些實施方式中，第二種癌症治療方案包括地塞米松和
來那度胺。

【0199】 在一些實施方式中，第二種癌症治療包括蛋白酶體抑制
劑。在一些實施方式中，第二種治療包括硼替佐米（bortezomib）。在一些
實施方式中，第二種癌症治療包括環氧酮（epoxyketone）。在一些實施方
式中，第二種癌症治療包括艾潑米辛（epoxomicin）。在一些實施方式中，
第二種癌症治療包括四肽環氧酮（tetrapeptide epoxyketone）。在一些實施
方式中，第二種癌症治療包括卡非佐米。在一些實施方式中，第二種癌症
治療包括二硫化物、表兒茶素-3-沒食子酸鹽、賽利諾斯瑞米得
（salinosporamide）A、ONX 0912m CEP-18770、MLN9708、或MG132。

【0200】 在一些實施方式中，第二種癌症治療包括Cyp3A4抑制劑。
在一些實施方式中，第二種癌症治療包括茚地那韋（indinavir）、奈非那韋
（nelfinavir）、利托那韋（ritonavir）、克拉黴素（clarithromycin）、伊曲

康唑（itraconazole）、酮康唑（ketoconazole）、奈法唑酮（nefazodone）。
 在一些實施方式中，第二種癌症治療包括酮康唑。

【0201】 在一些實施方式中，第二種癌症治療包括兩面神激酶(JAK)抑制劑。在一些實施方式中，第二種治療包括來他替尼（Lestaurtinib）、托法替尼（Tofacitinib）、盧梭利替尼（Ruxolitinib）、CYT387、巴瑞替尼（Baricitinib）或派克瑞替尼（Pacritinib）。

【0202】 在一些實施方式中，第二種癌症治療包括組蛋白脫乙酰酶抑制劑（HDAC抑制劑，HDI）。在一些實施方式中，第二種癌症治療包括氧肟酸（或異肟肟酸）（比如，曲古抑菌素（trichostatin）A、伏立諾他（vorinostat）（SAHA）、貝利司他（belinostat）（PXD101）、LAQ824、和帕比司他（panobinostat）（LBH589）），環四肽（cyclic tetrapeptide）（比如，特瑞波新（trapoxin）B、酯肽），苯醯胺（比如，恩替諾特（entinostat）（MS-275）、CI994）和莫西司他（mocetinostat）（MGCD0103）），親電酮，或脂肪酸化合物（比如，丁酸苯酯和丙戊酸），

【0203】 另外的癌症治療方案包括氮芥，例如像，苯達莫司汀（bendamustine）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、氮芥（chlormethine）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、異環磷醯胺（ifosfamide）、美法侖（melphalan）、潑尼莫司汀（prednimustine）、曲洛磷胺（trofosfamide）；烷基磺酸酯，如白消安（busulfan）、甘露舒凡（mannosulfan）、曲奧舒凡（treosulfan）；乙烯亞胺，如（如carboquone）、噻替派（thiotepa）、三亞胺醯（triaziquone）；亞硝基脲，如卡莫司汀（carmustine）、福莫司汀（fotemustine）、洛莫司汀（lomustine）、尼莫司汀（nimustine）、雷莫司汀（ranimustine）、司莫司汀（semustine）、鏈佐星（streptozocin）；環氧化物，例如像，依託格魯（etoglucid）；其他烷基化劑，例如像達卡巴嗪

(dacarbazine)、二溴甘露醇(mitobronitol)、哌泊溴烷(pipobroman)、替莫唑胺(temozolomide)；葉酸類似物，例如像胺甲喋呤(methotrexate)、普美曲塞(permetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、雷替曲塞(raltitrexed)；嘌呤類似物，例如像，克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、奈拉濱(nelarabine)、硫鳥嘌呤(tioguanine)；嘧啶類似物，例如像阿紮胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、替加氟(tegafur)；長春花鹼，例如像(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟甯(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)；鬼臼毒素衍生物，例如像(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)；秋水仙鹼衍生物，例如像，秋水仙胺(demecolcine)；紫杉烷，例如像多西他賽(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)、聚谷胺酸紫杉醇(paclitaxel poliglumex)；其他植物鹼和天然產物，例如像曲貝替定(trabectedin)；放線菌素，例如像更生黴素(dactinomycin)；蒽環類，例如像(aclarubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星(pirarubicin)、戊柔比星(valrubicin)、組柔比星(zorubicin)；其他細胞毒素抗生素，例如像(bleomycin)、依沙比酮(ixabepilone)、絲裂黴素(mitomycin)、普卡黴素(plicamycin)；鉑化合物，例如像(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、沙鉑(satraplatin)；甲胍，例如像甲苳胍(procarbazine)；致敏劑，例如像胺基酮戊酸(aminolevulinic acid)、乙丙昔羅(efaproxiral)、甲基胺乙醯丙酸(methyl aminolevulinate)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、替莫卟吩(temoporfin)；蛋白激酶抑制劑，例如

像達沙替尼 (dasatinib)、厄洛替尼 (erlotinib)、依維莫司 (everolimus)、吉非替尼 (gefitinib)、伊馬替尼 (imatinib)、拉帕替尼 (lapatinib)、尼祿替尼 (nilotinib)、帕唑帕尼 (pazopanib)、索拉非尼 (sorafenib)、舒尼替尼 (sunitinib)、坦西莫司 (temsirolimus)；其他抗腫瘤劑，例如像阿利維A酸 (alitretinoin)、六甲蜜胺 (altretamine)、艾姆再克林 (amzacrine)、阿那格雷 (anagrelide)、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、門冬醯胺酶 (asparaginase)、貝沙羅汀 (bexarotene)、硼替佐米 (bortezomib)、賽來昔布 (celecoxib)、地尼介白素 (denileukin diftitox)、雌莫司汀 (estramustine)、羥基尿素 (hydroxycarbamide)、伊立替康 (irinotecan)、氯尼達明 (lonidamine)、馬索羅酚 (masoprocol)、米爾弗塞因 (miltefosine)、米托胍脲 (mitoguazone)、米托坦 (mitotane)、奧利莫森 (oblimersen)、培門冬酶 (pegaspargase)、噴司他丁 (pentostatin)、羅米地辛 (romidepsin)、塞西馬集 (sitimagene ceradenovec)、噻唑呋林 (tiazofurine)、拓撲替康 (topotecan)、維甲酸 (tretinoin)、伏立諾他 (vorinostat)；雌激素 (Estrogens)，例如像迪賽斯迪爾比諾 (diethylstilbenol)、乙炔雌二醇 (ethinylestradiol)、磷雌酚 (fosfestrol)、磷酸聚雌醇 (polyestradiol phosphate)；孕激素，例如像 (gestonorone)、甲羥孕酮 (medroxyprogesterone)、甲地孕酮 (megestrol)；促性腺激素釋放激素類似物，例如像 (buserelin)、戈舍瑞林 (goserelin)、亮丙瑞林 (leuprorelin)、曲普瑞林 (triptorelin)；抗雌激素類，例如像氟維司群 (fulvestrant)、它莫西芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene)；抗雄激素類，例如像比卡魯胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide)；酶抑制劑，胺魯米特 (aminoglutethimide)、阿那曲唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、福美司坦 (formestane)、來曲唑 (letrozole)、伏氯

唑(vorozole)；其他激素拮抗劑，例如像(abarelix)、地加瑞克(degarelix)；免疫刺激劑，例如像二氫氯組胺(histamine dihydrochloride)、米伐木肽(mifamurtide)、匹多莫德(pidotimod)、普樂沙福(plerixafor)、羅喹美克(roquinimex)、胸腺五肽(thymopentin)；免疫抑制劑，例如像依維莫司(everolimus)、脈立莫司(gusperimus)、來氟米特(leflunomide)、黴酚酸(mycophenolic acid)、西羅莫司(sirolimus)；鈣調磷酸酶抑制劑，例如像環孢素(ciclosporin)、他克莫司(tacrolimus)；其他免疫抑制劑，例如像硫唑嘌呤(azathioprine)、來那度胺(lenalidomide)、胺甲喋呤(methotrexate)、沙利度胺(thalidomide)；以及放射性藥物，例如像，碘苄胍(iobenguane)。

【0204】 另外的癌症治療方案包括干擾素、介白素、腫瘤壞死因數、生長因數，或類似物。

【0205】 另外的癌症治療方案包括免疫刺激劑，例如像安西司亭(ancestim)、非格司亭(filgrastim,,,)、來格司亭(lenograstim)、莫拉司亭(molgramostim)、培非司亭(pegfilgrastim)、沙格司亭(sargramostim)；干擾素，例如，像天然干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、複合 α 干擾素(interferon alfacon)-1、干擾素 α -n1、天然干擾素 β 、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、干擾素 γ 、聚乙二醇干擾素 α -2a、聚乙二醇干擾素 α -2b；介白素，例如像阿德斯白血球(aldesleukin)、奧普瑞介白素(oprelvekin)；其他免疫刺激劑，例如像BCG疫苗、醋酸格拉默(glatiramer acetate)、二鹽酸組胺(histamine dihydrochloride)、免疫花青(immunocyanin)、香菇多糖(lentinan)、黑色素瘤疫苗(melanoma vaccine)、米伐木肽(mifamurtide)、培加酶(pegademase)、匹多莫德(pidotimod)、普樂沙福(plerixafor)、聚肌胞、聚ICLC、羅喹美克(roquinimex)、他索納明(tasonermin)、胸

腺嘧啶 (thymopentin)；免疫抑制劑，例如，像阿巴西普 (abatacept)、阿貝莫司 (abatacept)、阿法賽特 (alefacept)、抗淋巴細胞免疫球蛋白 (馬) (antilymphocyte immunoglobulin (horse))、抗胸腺細胞免疫球蛋白 (兔子) (antithymocyte immunoglobulin (rabbit))、依庫珠單抗 (eculizumab) (eculizumab)、依法珠單抗 (efalizumab)、依維莫司 (everolimus)、脈立莫司 (gusperimus)、來氟米特 (leflunomide)、莫羅單抗-CD3 (muromab-CD3)、黴酚酸 (mycophenolic acid)、那他珠單抗 (natalizumab)、西羅莫司 (sirolimus)；TNF α 抑制劑，例如，像阿達木單抗 (adalimumab)、阿非莫單抗 (afelimomab)、妥珠單抗 (certolizumab pegol)、依那西普 (etanercept)、戈利木單抗 (golimumab)、英利昔單抗 (infliximab)；介白素抑制劑，例如，像阿那白滯素 (anakinra)、巴厘昔單抗 (basiliximab)、康納單抗 (canakinumab)、達利珠單抗 (daclizumab)、美泊利單抗 (mepolizumab)、利納西普 (rilonacept)、塔西單抗 (tocilizumab)、優斯它單抗 (ustekinumab)；鈣調磷酸酶抑制劑，例如，像環孢素 (ciclosporin)、他克莫司 (tacrolimus)；其他免疫抑制劑，例如，像咪唑硫嘌呤 (azathioprine)、來那度胺 (lenalidomide)、胺甲喋呤 (methotrexate)、薩力多胺 (thalidomide)。

【0206】 另外的癌症治療方案包括阿達木單抗 (Adalimumab)、阿倫單抗 (Alemtuzumab)、巴厘昔單抗 (Basiliximab)、貝伐單抗 (Bevacizumab)、西妥昔單抗 (Cetuximab)、培舍珠單抗 (Certolizumab pegol)、達利珠單抗 (Daclizumab)、依庫珠單抗 (Eculizumab)、依法珠單抗 (Efalizumab)、吉妥珠單抗 (Gemtuzumab)、替伊莫單抗 (Ibritumomab tiuxetan)、英利昔單抗 (Infliximab)、莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3)、那他珠單抗 (Natalizumab)、帕尼單抗 (Panitumumab)、蘭尼單抗

(Ranibizumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托西莫單抗(Tositumomab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)，或類似物、或其組合。

【0207】 另外的癌症治療方案包括單株抗體類，例如像阿倫單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、依決洛單抗(edrecolomab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、帕尼單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、免疫抑制劑(Immunosuppressants)、依庫珠單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、莫羅單抗-CD3(muromab-CD3)、那他珠單抗(natalizumab)；TNF α 抑制劑，例如像阿達木單抗adalimumab)、阿非莫單抗(afelimomab)、培舍珠單抗(certolizumab pegol)、戈利木單抗(golimumab)、英利昔單抗(infliximab)、介白素抑制劑(Interleukin Inhibitors)、巴厘昔單抗(basiliximab)、康納單抗(canakinumab)、達利珠單抗(daclizumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、托珠單抗(tocilizumab)、優特克單抗(ustekinumab)、放射性藥物(Radiopharmaceuticals)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、托西莫單抗(tositumomab)；其他的單株抗體，例如像阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、抗-CD30單株抗體Xmab2513、抗-MET單株抗體MetMab、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿普單抗(apomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴厘昔單抗(basiliximab)、雙特異性抗體2B1、比納托單抗(blinatumomab)、布妥昔單抗(brentuximab vedotin)、卡羅單抗噴地肽(capromab pendetide)、西妥木單抗(cixutumumab)、克勞迪克單抗(claudiximab)、坎妥木單抗(conatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、地諾單抗(denosumab)、依庫麗單抗(eculizumab)、依帕珠單抗

(epratuzumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄妥索單抗(ertumaxomab)、伊瑞西珠(etaracizumab)、費妥木單抗(figitumumab)、富瑞麗單抗(fresolimumab)、蓋裡西單抗(galiximab)、加尼妥單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、格萊木單抗(glembatumumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、伊諾珠單抗奧唑米星(inotuzumab ozogamicin)、易普利單抗(ipilimumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、曼妥木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米妥珠單抗(milatuzumab)、單株抗體CC49(monoclonal antibody CC49)、奈昔木單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、瑞戈伏單抗(oregovomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、雷默瑞單抗(ramacurimab)、蘭尼單抗(ranibizumab)、西普利珠單抗(siplizumab)、索尼西珠單抗(sonpcizumab)、他尼珠單抗(tanezumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、圖克珠單抗西莫介白素(tucotuzumab celmoleukin)、維妥珠單抗(veltuzumab)、衛斯理珠單抗(visilizumab)、伏洛昔單抗(volociximab)、紮魯木單抗(zalutumumab)。

【0208】 另外的癌症治療方案包括影響腫瘤微環境比如細胞傳訊網路(例如, 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)傳訊途徑, 來自B細胞受體和IgE受體的傳訊)的藥劑。在一些實施方式中, 該第二種藥劑係PI3K傳訊抑制劑或src激酶抑制劑。在一個實施方式中, 該syk抑制劑係R788。在另一個實施方式中, 係PKC γ 抑制劑, 比如(僅作為實例), 恩紮斯托瑞。

【0209】 影響腫瘤微環境的藥劑的實例包括PI3K傳訊抑制劑, src激酶抑制劑, 蛋白激酶抑制劑(例如, 像達沙替尼、埃羅替尼、依維莫司、

吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、尼祿替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、替西羅莫司(temsirolimus));其他血管生成抑制劑(例如,像GT-111、JI-101、R1530);其他激酶抑制劑(例如,像AC220、AC480、ACE-041、AMG 900、AP24534、Arry-614、AT7519、AT9283、AV-951、阿西替尼(axitinib)、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、巴非替尼(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、迪那西利(dinaciclib)、多韋替尼乳酸鹽(dovitinib lactate)、E7050、EMD 1214063、ENMD-2076、福他替尼二鈉(fostamatinib disodium)、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、利尼伐尼(linifanib)、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919.Na、OSI-027、OSI-930、BTK抑制劑、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、普羅尼蔔汀(progenipointin)、R547、R763、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、瑞格菲尼(regorafenib)、RO5185426、SAR103168、SCH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418、XL765)。

【0210】 與BTK抑制劑化合物組合使用的抗癌劑的另外的實例包括絲裂原活化蛋白激酶傳訊抑制劑,例如,U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素,或LY294002;Syk抑制劑;mTOR抑制劑;以及抗體(例如,美羅華)。

【0211】 可以與BTK抑制劑化合物組合使用的其他抗癌劑包括阿黴素 (Adriamycin)、更生黴素 (Dactinomycin)、博來黴素 (Bleomycin)、長春花鹼 (Vinblastine)、順鉑 (Cisplatin)、阿西維辛 (acivicin)；阿柔比星 (aclerubicin)；鹽酸阿可達佐 (acodazole hydrochloride)；阿克羅寧 (acronine)；阿多來新 (adozelesin)；阿地介白素 (aldesleukin)；六甲蜜胺 (altretamine)；安波黴素 (ambomycin)；乙酸阿美蒽醌 (ametatrone acetate)；胺魯米特 (aminoglutethimide)；安吡啶 (amsacrine)；阿那曲唑 (anastrozole)；安甦黴素 (anthramycin)；天冬醯胺酶 (asparaginase)；曲林菌素 (asperlin)；阿紫胞苷 (azacitidine)；阿紫替派 (azetepa)；阿佐黴素 (azotomycin)；巴馬司他 (batimastat)；苯佐替派 (benzodepa)；比卡魯胺 (bicalutamide)；鹽酸雙蒽生 (bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德 (bisnafide dimesylate)；比折來新 (bizelesin)；硫酸博來黴素 (bleomycin sulfate)；布喹那鈉 (brequinar sodium)；溴匹立明 (bropiramine)；白消安 (busulfan)；放線菌素 (cactinomycin)；卡普甾酮 (calusterone)；卡拉醯胺 (caracemide)；卡貝替姆 (carbetimer)；卡鉑 (carboplatin)；卡莫司汀 (carmustine)；鹽酸卡柔比星 (carubicin hydrochloride)；卡折來新 (carzelesin)；西地芬戈 (cedefingol)；苯丁酸氮芥 (chlorambucil)；西羅黴素 (cirolemycin)；克拉屈濱 (cladribine)；甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate)；環磷醯胺 (cyclophosphamide)；阿糖胞苷 (cytarabine)；達卡巴嗪 (dacarbazine)；鹽酸柔紅黴素 (daunorubicin hydrochloride)；地西他濱 (decitabine)；右奧馬鉑 (dexormaplatin)；地紫胍寧 (dezaguanine)；甲磺酸地紫胍寧 (dezaguanine mesylate)；地吡醌 (diaziquone)；阿黴素 (doxorubicin)；鹽酸阿黴素 (doxorubicin hydrochloride)；屈洛昔芬 (droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬 (droloxifene

citrate) ; 丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate) ; 達佐黴素 (duazomycin) ; 依達曲沙 (edatrexate) ; 鹽酸依氟鳥胺酸 (eflornithine hydrochloride) ; 依沙蘆星 (elsamitrucin) ; 恩洛鉑 (enloplatin) ; 恩普胺酯 (enpromate) ; 依匹哌啉 (epipropidine) ; 鹽酸表柔比星 (epirubicin hydrochloride) ; 厄布洛唑 (erbulozole) ; 鹽酸依索比星 (esorubicin hydrochloride) ; 雌氮芥 (estramustine) ; 雌莫司汀磷酸鈉 (estramustine phosphate sodium) ; 依他硝唑 (etanidazole) ; 依託泊苷 (etoposide) ; 磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate) ; 氯苯乙嘧胺 (etoprine) ; 鹽酸法曲唑 (fadrozole hydrochloride) ; 法紮拉濱 (fazarabine) ; 芬維A胺 (fenretinide) ; 氟尿苷 (floxuridine) ; 磷酸氟達拉濱 (fludarabine phosphate) ; 氟脲嘧啶 (fluorouracil) ; 氟西他濱 (flurocitabine) ; 磷嗪酮 (fosquidone) ; 福司曲星鈉 (fostriecin sodium) ; 吉西他濱 (gemcitabine) ; 鹽酸吉兩他濱 (gemcitabine hydrochloride) ; 羥基脲 (hydroxyurea) ; 鹽酸伊達比星 (idarubicin hydrochloride) ; 異環磷醯胺 (ifosfamide) ; 依莫福辛 (iimofosine) ; 白血球介素II (包括重組白血球介素II, 或rIL2) , 干擾素 α -2a ; 干擾素 α -2b ; 干擾素 α -n1 ; 干擾素 α -n3 ; 干擾素 β -1 a ; 干擾素 γ -1 b ; 異丙鉑 (iproplatin) ; 鹽酸伊立替康 (irinotecan hydrochloride) ; 醋酸蘭瑞肽 (lanreotide acetate) ; 來曲唑 (letrozole) ; 醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate) ; 鹽酸利阿唑 (liarozole hydrochloride) ; 洛美曲索鈉 (lometrexol sodium) ; 洛莫司汀 (lomustine) ; 鹽酸洛索蔥醌 (losoxantrone hydrochloride) ; 馬索羅酚 (masoprocol) ; 美坦辛 (maytansine) ; 鹽酸氮芥 (mechlorethamine hydrochloride) ; 醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate) ; 乙酸甲烯雌醇 (melengestrol acetate) ; 美法侖 (melphalan) ; 美諾立爾 (menogaril) ; 巯基嘌呤 (mercaptopurine) ; 胺甲喋呤 (methotrexate) ; 胺甲喋呤鈉

(methotrexate sodium)；氯苯胺啉(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；
 米丁度胺(mitindomide)；米托剋星(mitocarcin)；絲裂紅素(mitocromin)；
 米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；
 米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone
 hydrochloride)；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；
 諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒命(oxisuran)；
 培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；戊氮芥(pentamustine)；
 硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；過磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴
 烷(pipobroman)；泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone
 hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩
 姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀
 (prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素
 (puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素
 (pyrazofurin)；利波腺苷(riboquine)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬
 戈(safingol)；鹽酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；
 辛曲秦(simtrazene)；磷乙醯天冬胺酸鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素
 (sparsomycin)；鹽酸斯皮羅鎳(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司
 汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈脲
 菌素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；
 替可加蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone
 hydrochloride)；替莫泊芬(temoporphin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅
 昔隆(teroxirone)；睾丸酮(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫
 鳥嘌呤(thioguanine)；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉
 紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；醋酸曲托龍

(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride)；烏拉莫司汀(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinatate sulfate)；硫酸長春羅辛(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)。

【0212】 可以與Btk抑制劑化合物組合使用的其他抗癌劑包括：20-epi-1、25二羥基維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星(aclarubicin)；醯基夫文(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；ALL-TK拮抗劑(ALL-TK antagonists)；六甲蜜胺(altretamine)；胺莫司汀(ambamustine)；阿米多克斯(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶(amsacrine)；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑(angiogenesis inhibitors)；拮抗劑D(antagonist D)；拮抗劑G(antagonist G)；安雷利克斯(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗雄激素物質(antiandrogen)；前列腺癌(prostatic carcinoma)；抗雌激素(antiestrogen)；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸(antisense oligonucleotides)；阿非迪黴素甘胺酸鹽(aphidicolin

glycinate) ; 細胞凋亡基因調節物 (apoptosis gene modulators) ; 細胞凋亡調控子 (apoptosis regulators) ; 脫嘌呤核酸 (apurinic acid) ; ara-CDP-DL-PTBA (ara-CDP-DL-PTBA) ; 精胺酸脫胺酶 (arginine deaminase) ; 阿蘇萊克林 (asulacrine) ; 阿他美坦 (atamestane) ; 阿莫司汀 (atrimustine) ; 阿耐司汀1 (axinastatin 1) ; 阿耐司汀2 (axinastatin 2) ; 阿耐司汀3 (axinastatin 3) ; 阿紫司瓊 (azasetron) ; 阿紫毒素 (azatoxin) ; 重氮酪胺酸 (azatyrosine) ; 巴卡亭III衍生物 (baccatin III derivatives) ; 巴拉諾 (balanol) ; 巴馬司他 (batimastat) ; BCR/ABL拮抗劑 (BCR/ABL antagonists) ; 苯並二氫吡吩 (benzochlorins) ; 苯甲醯星狀孢菌素 (benzoylstauroporine) ; β 內醯胺衍生物 (beta lactam derivatives) ; β -alethine (beta-alethine) ; 亞阿克拉黴素B (betaclamycin B) ; 樺木酸 (betulinic acid) ; bFGF抑制劑 (bFGF inhibitor) ; 比卡魯胺 (bicalutamide) ; 比生群 (bisantrene) ; 雙吡丙啶基精胺 (bisaziridinylspermine) ; 雙奈法德 (bisnafide) ; 比司托群A (bistratene A) ; 比折來新 (bizelesin) ; 布瑞弗萊特 (breflate) ; 溴匹立明 (bropirimine) ; 布度欽 (budotitane) ; 丁胱亞磺醯亞胺 (buthionine sulfoximine) ; 卡泊三醇 (calcipotriol) ; 鈣磷酸蛋白C (calphostin C) ; 喜樹鹼衍生物 (camptothecin derivatives) ; 金絲雀痘IL-2 (canarypox IL-2) ; 卡培他濱 (capecitabine) ; 甲醯胺-胺基-三唑 (carboxamide-amino-triazole) ; 羧基醯胺基三唑 (carboxyamidotriazole) ; CaRest M3 (CaRest M3) ; CARN 700 (CARN 700) ; 軟骨衍生抑制劑 (cartilage derived inhibitor) ; 卡折來新 (carzelesin) ; 酪蛋白激酶抑制劑 (ICOS) (casein kinase inhibitors (ICOS)) ; 栗樹精胺 (castanospermine) ; 抗菌肽B (cecropin B) ; 西曲瑞克 (cetorelix) ; 氯嚇斯 (chlorlins) ; 氯喹啉磺醯胺 (chloroquinoxaline sulfonamide) ; 西卡前列素 (cicaprost) ; 順吡啉 (cis-porphyrin) ; 克拉屈濱 (cladribine) ;

氯米芬類似物 (clomifene analogues) ; 克黴唑 (clotrimazole) ; 柯林斯黴菌素A (collismycin A) ; 柯林斯黴菌素B (collismycin B) ; 康普瑞汀A4 (combretastatin A4) ; 康普瑞汀類似物 (combretastatin analogue) ; 康那格林 (conagenin) ; 康伯西汀816 (crambescidin 816) ; 克立那托 (crisnatol) ; 念珠藻環肽8 (cryptophycin 8) ; 念珠藻環肽A衍生物 (cryptophycin A derivatives) ; 庫拉素A (curacin A) ; 環戊蒽醌 (cyclopentantraquinones) ; 賽克普拉特 (cycloplatam) ; 賽普米新 (cypemycin) ; 阿糖胞苷十八烷基磷酸酯 (cytarabine ocfosfate) ; 溶細胞介素 (cytolytic factor) ; 磷酸己烷雌酚 (cytostatin) ; 達昔單抗 (dacliximab) ; 地西他濱 (decitabine) ; 脫氫膜海鞘素B (dehydrodidemnin B) ; 地洛瑞林 (deslorelin) ; 地塞米松 (dexamethasone) ; 右異環磷醯胺 (dexifosfamide) ; 右雷佐生 (dexrazoxane) ; 右維拉帕米 (dexverapamil) ; 地吡醌 (diaziquone) ; 膜海鞘素B (didemnin B) ; 迪多克斯 (didox) ; 二乙基去甲精胺 (diethylnorspermine) ; 二氫-5-氮雜胞苷 (dihydro-5-azacytidine) ; 9-二氧雜黴菌素 (9- dioxamycin) ; 聯苯螺莫司汀 (diphenyl spiromustine) ; 二十二醇 (docosanol) ; 朵拉司瓊 (dolasetron) ; 去氧氟尿苷 (doxifluridine) ; 屈洛昔芬 (droloxifene) ; 屈大麻酚 (dronabinol) ; 多卡米新SA (duocarmycin SA) ; 依布硒 (ebselen) ; 依考莫司汀 (ecomustine) ; 依地福新 (edelfosine) ; 依決洛單抗 (edrecolomab) ; 依洛尼塞 (eflornithine) ; 欖香烯 (elemene) ; 乙嘧替氟 (emitefur) ; 表柔比星 (epirubicin) ; 愛普列特 (epristeride) ; 雌氮芥類似物 (estramustine analogue) ; 雌激素激動劑 (estrogen agonists) ; 雌激素拮抗劑 (estrogen antagonists) ; 依他硝唑 (etanidazole) ; 磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate) ; 依西美坦 (exemestane) ; 法屈唑 (fadrozole) ; 法紮拉濱 (fazarabine) ; 維甲醯酚胺 (fenretinide) ; 非格司亭 (filgrastim) ;

非那雄胺 (finasteride) ; 夫拉平度 (flavopiridol) ; 氟卓斯汀 (flezelastine) ;
 弗拉斯特倫 (fluasterone) ; 氟達拉濱 (fludarabine) ; 氟鹽酸柔紅黴素
 (fluorodaunorubicin hydrochloride) ; 福酚美克 (forfenimex) ; 福美斯坦
 (formestane) ; 福司曲星 (fostriecin) ; 福莫司汀 (fotemustine) ; 釷替
 沙林 (gadolinium texaphyrin) ; 硝酸鎂 (gallium nitrate) ; 加洛他濱
 (galocitabine) ; 加尼瑞克 (ganirelix) ; 明膠酶抑制劑 (gelatinase inhibitors) ;
 吉西他濱 (gemcitabine) ; 谷胱甘肽抑制劑 (glutathione inhibitors) ; 海普
 撒凡 (hepsulfam) ; 調蛋白 (heregulin) ; 六甲撐二乙醯胺 (hexamethylene
 bisacetamide) ; 金絲桃素 (hypericin) ; 伊班膦酸 (ibandronic acid) ; 伊
 達比星 (idarubicin) ; 艾多昔芬 (idoxifene) ; 伊決孟酮 (idramantone) ;
 伊莫福新 (ilmofosine) ; 伊洛馬司他 (ilomastat) ; 咪唑並吡啶酮
 (imidazoacridones) ; 咪喹莫特 (imiquimod) ; 免疫刺激劑多肽
 (immunostimulant peptides) ; 胰島素-例如像生長因子-1 受體抑制劑
 (insulin-such as for example growth factor-1 receptor inhibitor) ; 干擾素激動
 劑 (interferon agonists) ; 干擾素 (interferons) ; 介白素 (interleukins) ;
 碘苄胍 (iobenguane) ; 碘阿黴素 (iododoxorubicin) ; 依波米醇 (ipomeanol) ;
 4-伊羅普拉 (4-iroplact) ; 伊索拉定 (irsogladine) ; 異本伽唑 (isobengazole) ;
 異高軟海綿B (isohomohalicondrin B) ; 伊他司瓊 (itasetron) ; 異本伽唑
 (jasplakinolide) ; 海蛞蝓提取物 (kahalalide F) ; 三乙酸層狀素N (lamellarin-N
 triacetate) ; 蘭瑞肽 (lanreotide) ; 來那米新 (leinamycin) ; 來格司亭
 (lenograstim) ; 硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate) ; 萊普妥斯新 (leptolstatin) ;
 來曲唑 (letrozole) ; 白血病抑制因子 (leukemia inhibiting factor) ; 白血球
 α 干擾素 (leukocyte alpha interferon) ; 亮丙瑞林+雌激素+黃體酮
 (leuprolide+estrogen+progesterone) ; 亮丙瑞林 (leuprorelin) ; 左旋咪唑

(levamisole) ; 利羅唑 (liarozole) ; 線性聚胺類似物 (linear polyamine analogue) ; 親脂性二糖肽 (lipophilic disaccharide peptide) ; 親脂性鉑化合物 (lipophilic platinum compounds) ; 利沙克裡那米得7 (lissoclinamide 7) ; 洛鉑 (lobaplatin) ; 蚯蚓磷脂 (lombricine) ; 洛美曲索 (lometrexol) ; 氯尼達明 (lonidamine) ; 洛索蔥醌 (losoxantrone) ; 洛伐他汀 (lovastatin) ; 洛索立賓 (loxoribine) ; 勒托替康 (lurtotecan) ; 替沙林鐳 (lutetium texaphyrin) ; 利索茶鹼 (lysofylline) ; 裂解肽 (lytic peptides) ; 美坦新 (maitansine) ; 制甘糖酶素A (mannostatin A) ; 馬立馬司他 (marimastat) ; 馬索羅酚 (masoprocol) ; 乳腺絲抑蛋白 (maspin) ; 基質溶解因子抑制劑 (matrilysin inhibitors) ; 基質金屬蛋白酶抑制劑 (matrix metalloproteinase inhibitors) ; 美諾立爾 (menogaril) ; 美巴龍 (merbarone) ; 美替瑞林 (meterelin) ; 甲硫胺酸酶 (methioninase) ; 甲氧氯普胺 (metoclopramide) ; MIF抑制劑 (MIF inhibitor) ; 米非司酮 (mifepristone) ; 米替福新 (miltefosine) ; 米立司亭 (mirimostim) ; 錯配的雙鏈RNA (mismatched double stranded RNA) ; 米托胍脲 (mitoguazone) ; 二溴衛矛醇 (mitolactol) ; 絲裂黴素類似物 (mitomycin analogues) ; 米托萘胺 (mitonafide) ; 邁托毒素成纖維細胞生長因子-皂角素 (mitotoxin fibroblast growth factor-saporin) ; 米托蔥醌 (mitoxantrone) ; 莫法羅汀 (mofarotene) ; 莫拉司亭 (molgramostim) ; 單株抗體 (monoclonal antibody) ; 人絨毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin) ; 單磷醯基脂質A + 分枝桿菌細胞壁sk (monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk) ; 莫哌達醇 (mopidamol) ; 多藥耐藥基因抑制劑 (multiple drug resistance gene inhibitor) ; 基於治療的多腫瘤抑制劑1 (multiple tumor suppressor 1 -based therapy) ; 芥末抗癌劑 (mustard anticancer agent) ; 印度洋海綿B (mycaperoxide

B) ; 分枝桿菌細胞壁提取物 (mycobacterial cell wall extract) ; 米利亞普隆 (myriaporone) ; N-乙醯地那林 (N-acetyldinaline) ; N-取代的苯醯胺 (N-substituted benzamides) ; 那法瑞林 (nafarelin) ; 那瑞替噴 (nagrestip) ; 納洛酮+噴他佐辛 (naloxone+pentazocine) ; 納帕因 (napavin) ; 納福特平 (naphterpin) ; 那托司亭 (nartograstim) ; 奈達鉑 (nedaplatin) ; 奈莫柔比星 (nemorubicin) ; 奈立膦酸 (neridronic acid) ; 中性內肽酶 (neutral endopeptidase) ; 尼魯米特 (nilutamide) ; 尼薩黴素 (nisamycin) ; 一氧化氮調節劑 (nitric oxide modulators) ; 氮氧化物抗氧化劑 (nitroxide antioxidant) ; 尼圖林 (nitrullyn) ; O6-烷基鳥嘌呤 (O6-benzylguanine) ; 奧曲肽 (octreotide) ; 奧琪森酮 (okicenone) ; 寡核苷酸 (oligonucleotides) ; 奧那司酮 (onapristone) ; 昂丹司瓊 (ondansetron) ; 昂丹司瓊 (ondansetron) ; 奧羅新 (oracin) ; 口服細胞介素誘導劑 (oral cytokine inducer) ; 奧馬鉑 (ormaplatin) ; 奧沙特隆 (osaterone) ; 奧沙利鉑 (oxaliplatin) ; 奧克薩黴素 (oxaunomycin) ; 帛琉黴素 (palauamine) ; 棕櫚醯華根毒素 (palmitoylrhizoxin) ; 帕米膦酸 (pamidronic acid) ; 人參炔三醇 (panaxytriol) ; 帕諾米芬 (panomifene) ; 副球菌素 (parabactin) ; 帕折普汀 (pazelliptine) ; 培門冬酶 (pegaspargase) ; 培得星 (peldesine) ; 木聚硫鈉 (pentosan polysulfate sodium) ; 噴司他汀 (pentostatin) ; 戊四氮 (pentroze) ; 全氟溴烷 (perflubron) ; 培磷醯胺 (perfosfamide) ; 紫蘇醇 (perillyl alcohol) ; 苯連氮黴素 (phenazinomycin) ; 苯乙酸酯 (phenylacetate) ; 磷酸酶抑制劑 (phosphatase inhibitors) ; 沙培林 (picibanil) ; 鹽酸毛果芸香鹼 (pilocarpine hydrochloride) ; 吡柔比星 (pirarubicin) ; 吡曲克辛 (piritrexim) ; 普拉斯汀A (placetin A) ; 普拉斯汀B (placetin B) ; 纖溶酶原啟動物抑制劑 (plasminogen activator

inhibitor)；鉑錯合物(platinum complex)；鉑化合物(platinum compounds)；鉑-三胺複合物(platinum-triamine complex)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；甲基絲裂黴素(porfiromycin)；強體松(prednisone)；丙基雙-吡啶酮(propyl bis-acridone)；前列腺素J2(prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitors)；基於蛋白A的免疫調節劑(protein A-based immune modulator)；蛋白激酶C抑制劑(protein kinase C inhibitor)；蛋白激酶C抑制劑(protein kinase C inhibitors)；微藻(microalgal)；蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑(protein tyrosine phosphatase inhibitors)；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑(purine nucleoside phosphorylase inhibitors)；羥基茜草素(purpurins)；吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烯結合物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)；raf拮抗劑(raf antagonists)；雷替曲塞(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras法呢基蛋白轉移酶抑制劑(ras farnesyl protein transferase inhibitors)；ras抑制劑(ras inhibitors)；ras-GAP抑制劑(ras-GAP inhibitor)；去甲基瑞替普汀(retelliptine demethylated)；銻Re186羥乙膦酸(rhenium Re 186 etidronate)；根黴素(rhizoxin)；核糖核酸酶(ribozymes)；RII維甲酸(RII retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；羅比吉能B1(rubiginone B1)；如波希爾(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；辛妥平(saintopin)；SarCNU(SarCNU)；肌肉葉綠醇A(sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬物(Sdi 1 mimetics)；司莫司汀(semustine)；衰老推導的抑制劑1(senescence derived inhibitor 1)；寡核苷酸(sense oligonucleotides)；信號轉導抑制劑(signal transduction inhibitors)；信號轉導調節劑(signal transduction modulators)；單鏈抗原結合蛋白(single chain antigen-binding protein)；西佐喃

(sizofiran) ; 索布佐生 (sobuzoxane) ; 硼卡鈉 (sodium borocaptate) ; 苯乙酸鈉 (sodium phenylacetate) ; 索沃繞 (solverol) ; 生長調節素結合蛋白 (somatomedin binding protein) ; 索納明 (sonermin) ; 麟門冬酸 (sparfosic acid) ; 穗黴素D (spicamycin D) ; 螺莫司汀 (spiromustine) ; 斯耐潘定 (splenopentin) ; 海綿素1 (spongistatin 1) ; 角鯊胺 (squalamine) ; 幹細胞抑制劑 (stem cell inhibitor) ; 幹細胞分裂抑制劑 (stem-cell division inhibitors) ; 斯蒂匹醯胺 (stipiamide) ; 間充質溶解素抑制劑 (stromelysin inhibitors) ; 薩菲諾辛 (sulfinosine) ; 強效的血管活性腸肽拮抗劑 (superactive vasoactive intestinal peptide antagonist) ; 蘇拉蒂斯塔 (suradista) ; 蘇拉明 (suramin) ; 苦馬豆素 (swainsonine) ; 合成的糖胺聚糖 (synthetic glycosaminoglycans) ; 他莫司汀 (tallimustine) ; 他莫昔芬甲碘化物 (tamoxifen methiodide) ; 牛磺莫司汀 (tauromustine) ; 他紮羅汀 (tazarotene) ; 替可加蘭鈉 (tecogalan sodium) ; 替加氟 (tegafur) ; 替魯裡姆 (tellurapyrylium) ; 端粒酶抑制劑 (telomerase inhibitors) ; 替莫泊芬 (temoporfin) ; 替莫唑胺 (temozolomide) ; 替尼泊苷 (teniposide) ; 四氯十氧化物 (tetrachlorodecaoxide) ; 替唑唑胺 (tetrazomine) ; 厚果糖松草鹼 (thaliblastine) ; 噻可拉林 (thiocoraline) ; 血小板生成素 (thrombopoietin) ; 血小板生成素類似物 (thrombopoietin mimetic) ; 胸腺法新 (thymalfasin) ; 胸腺生成素受體激動劑 (thymopoietin receptor agonist) ; 胸腺曲南 (thymotrinan) ; 促甲狀腺激素 (thyroid stimulating hormone) ; 乙烷初卞啉錫 (tin ethyl etiopurpurin) ; 替拉紮明 (tirapazamine) ; 二茂基二氯化鈦 (titanocene bichloride) ; 妥普森汀 (topsentin) ; 托瑞米芬 (toremifene) ; 全能幹細胞介素 (totipotent stem cell factor) ; 翻譯抑制劑 (translation inhibitors) ; 維甲酸 (tretinoin) ; 三乙醯尿苷 (triacetyluridine) ; 曲西立

濱 (triciribine) ; 三甲曲沙 (trimetrexate) ; 曲普瑞林 (triptorelin) ; 托烷司瓊 (tropisetron) ; 妥羅雄脲 (turosteride) ; 酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors) ; 酪胺酸磷酸化抑制劑 (tyrphostins) ; UBC抑制劑 (UBC inhibitors) ; 烏苯美司 (ubenimex) ; 尿殖竇衍生的生長抑制因子 (urogenital sinus-derived growth inhibitory factor) ; 尿激酶受體拮抗劑 (urokinase receptor antagonists) ; 伐普肽 (vaptan) ; 維瑞爾林B (variolin B) ; 載體系統 (vector system) ; 紅細胞基因療法 (erythrocyte gene therapy) ; 維拉雷瑣 (velaresol) ; 藜蘆胺 (veramine) ; 維爾丁斯 (verdins) ; 維替泊芬 (verteporfin) ; 長春瑞賓 (vinorelbine) ; 維撒丁 (vinxaltine) ; 維他命 (vitamin) ; 伏氯唑 (vorozole) ; 紮諾特隆 (zanoterone) ; 折尼鉑 (zeniplatin) ; 亞苳維C (zilascorb) ; 以及淨司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer) 。

【0213】 與Btk抑制劑化合物組合使用的又其他的抗癌劑包括：烷基化劑，抗代謝物，天然產物，或激素類，例如，氮芥子氣（例如，氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等），烷基磺酸酯（例如，白消安），亞硝基脲（例如，卡莫司汀、洛莫司汀 (lomustine) 等），或三氮烯（胺烯咪胺等）。抗代謝物的實例包括但不限於葉酸類似物（例如，胺甲喋呤），或嘧啶類似物（例如，阿糖胞苷），嘌呤類似物（例如，巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁）。

【0214】 可以與Btk抑制劑化合物組合使用的烷基化劑的實例包括，但不限於，氮芥子氣（例如，氮芥、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等），乙烯亞胺和甲基三聚氰胺（例如，六甲蜜胺、噻替派），烷基磺酸酯（例如，白消安），亞硝基脲（例如，卡莫司汀、洛莫司汀 (lomustine) 、司莫司汀、鏈脲菌素等），或三氮烯（胺烯咪胺等）。抗代謝物的實例包括但不限於葉酸類似物（例如，胺甲喋呤），或嘧啶類似物（例如，氟脲

嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷），嘌呤類似物（例如，巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁）。

【0215】 藉由由於穩定的微管使細胞停滯在G2-M期並且可以與Btk抑制劑化合物組合使用的抗癌劑的實例包括但不限於以下市售的藥物和開發中的藥物：厄布洛唑（Erbulazole）（又稱為R-55104），朵拉司他汀（Dolastatin）10（又稱為DLS-10和NSC-376128），羥乙磺米伏布林（Mivobulin isethionate）（又稱為CI-980），長春新鹼，NSC-639829，圓皮海綿內酯（Discodermolide）（又稱為NVP-XX-A-296），ABT-751（雅培公司（Abbott），又稱為E-7010），阿托海汀（Altorhyrtin）（比如，阿托海汀A和阿托海汀C），海綿抑制素（Spongistatin）（比如，海綿抑制素1、海綿抑制素2、海綿抑制素3、海綿抑制素4、海綿抑制素5、海綿抑制素6、海綿抑制素7、海綿抑制素8、和海綿抑制素9），鹽酸西馬多丁（又稱為LU-103793和NSC-D-669356），埃博黴素（Epothilone）（比如，埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C（又稱為去氧埃博黴素A 或dEpoA）、埃博黴素D（又稱為KOS-862、dEpoB、和去氧埃博黴素B）、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N氧化物、埃博黴素A N氧化物、16-氮雜-埃博黴素B、21-胺基埃博黴素B（又稱為BMS-310705）、21-羥基埃博黴素D（又稱為去氧埃博黴素F和dEpoF）、26-氟代埃博黴素），澳瑞他汀（Auristatin）PE（又稱為NSC-654663），索利多汀（Soblidotin）（又稱為TZT-1027），LS-4559-P（法瑪西亞公司（Pharmacia），又稱為LS-4577），LS-4578（法瑪西亞公司（Pharmacia），又稱為LS-477-P），LS-4477（法瑪西亞公司（Pharmacia）），LS-4559（法瑪西亞公司（Pharmacia）），RPR-112378（安內特公司（Aventis）），長春新鹼硫酸鹽，DZ-3358（第一製藥公司（Daiichi）），FR-182877（藤澤（Fujisawa），又稱為WS-9885B），GS-164（武田製藥公

司 (Takeda)) , GS-198 (武田製藥公司 (Takeda)) , KAR-2 (匈牙利科學院) , BSF-223651 (BASF, 又稱為ILX-651和LU-223651) , SAH-49960 (禮來 (Lilly) /諾華 (Novartis)) , SDZ-268970 (禮來 (Lilly) /諾華 (Novartis)) , AM-97(阿邁得公司(Armad)/協和發酵工業株式會社(Kyowa Hakko)) , AM-132(阿邁得公司(Armad)) , AM-138(阿邁得公司(Armad) /發酵工業株式會社 (Kyowa Hakko)) , IDN-5005 (英第愛納 (Indena)) , 念珠藻素52 (又稱為LY-355703) , AC-7739 (味之素公司 (Ajinomoto) , 又稱為AVE-8063A和CS-39.HCI) , AC-7700 (味之素公司 (Ajinomoto) , 又稱為AVE-8062、AVE-8062A , CS-39-L-Ser.HCI、和RPR-258062A) , Vitilevuamide , 微管蛋白抑制劑A , 迦納單索 (Canadensol) , 矢車菊黃素 (Centaureidin) (又稱為NSC-106969) , T-138067 (Tularik, 又稱為T-67、TL-13806和TI-138067) , COBRA1 (派克休斯研究所, 又稱為DDE-261和WHI-261) , H10 (堪薩斯州立大學) , H16 (堪薩斯州立大學) , Oncocidin A1 (又稱為BTO-956和DIME) , DDE-313 (派克休斯研究所) , Fijianolide B , Laulimalide , SPA-2 (派克休斯研究所) , SPA-1 (派克休斯研究所, 又稱為SPIKET-P) , 3-IAABU(細胞骨架公司/西奈山醫學院, 又稱為MF-569) , 那可丁 (Narcosine) (又稱為NSC-5366) , Nascapine , D-24851 (愛斯達製藥公司 (Asta Medica)) , A-105972 (雅培公司 (Abbott)) , 哈米特林 (Hemiasterlin) , 3-BAABU (細胞骨架公司/西奈山醫學院, 又稱為MF-191) , TMPN (亞利桑那州立大學) , 二茂基乙醯丙酮化釩 , T-138026 (Tularik) , Monsatrol , Inanocine (又稱為NSC-698666) , 3-1AABE (細胞骨架公司/西奈山醫學院) , A-204197 (雅培公司 (Abbott)) , T-607 (Tularik, 又稱為T-900607) , RPR-115781 (安內特公司 (Aventis)) , 艾榴塞洛素 (Eleutherobin) (比如, 脫甲基艾榴塞洛素, 脫乙醯基艾榴塞

洛素，異艾榴塞洛素A、和Z-艾榴塞洛素），卡利貝昔（Caribaeoside），卡利貝林（Caribaeolin），軟海綿素B，D-64131（愛斯達製藥公司（Asta Medica）），D-68144（愛斯達製藥公司（Asta Medica）），Diazonamide A，A-293620（雅培公司（Abbott）），NPI-2350（海神公司（Nereus）），箭根酮內酯（Taccalonolide）A，TUB-245（安內特公司（Aventis）），A-259754（雅培公司（Abbott）），Diozostatin，(-)-苯丙胺酸（又稱為NSCL-96F037），D-68838（愛斯達製藥公司（Asta Medica）），D-68836（愛斯達製藥公司（Asta Medica）），肌基質蛋白B，D-43411（Zentaris，又稱為D-81862），A-289099（雅培公司（Abbott）），A-318315（安內特公司（Aventis）），HTI-286（又稱為SPA-110，三氟乙酸酯鹽）（惠氏公司（Wyeth）），D-82317（Zentaris），D-82318（Zentaris），SC-12983（NCI），力司弗拉司達汀（Resverastatin）磷酸鈉，BPR-OY-007（國家衛生研究院），以及SSR-250411（賽諾菲公司（Sanofi））。

【0216】 當個體患有自身免疫性疾病、炎性疾病、或過敏性疾病，或處於患有上述疾病的風險中時，化合物1可以與下列治療劑中的一種或多種以任何組合使用：免疫抑制劑（例如，他克莫司（tacrolimus）、環孢菌素（cyclosporin）、雷帕黴素（rapamycin）、胺甲喋呤（methotrexate）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、硫唑嘌呤（azathioprine）、巯基嘌呤（mercaptopurine）、黴酚酸酯（mycophenolate），或FTY720），糖皮質激素類（例如，強體松（prednisone）、醋酸可的松（cortisone acetate）、潑尼松龍（prednisolone）、甲潑尼龍（methylprednisolone）、地塞米松（dexamethasone）、倍他米松（betamethasone）、曲安西龍（triamcinolone）、倍氯米松（beclometasone）、醋酸氟氫可的松（fludrocortisone acetate）、醋酸去氧皮質酮（deoxycorticosterone acetate）、醛甾酮類（aldosterone）），

非甾體抗炎藥物（例如，水楊酸鹽、芳基脂肪酸、2-芳基丙酸、N-芳基鄰胺基苯甲酸、昔康類（oxicams）、昔布類（coxibs），或磺醯苯胺），Cox-2-特異性抑制劑（例如，伐地考昔（valdecoxib）、賽來昔布（celecoxib）、或羅非考昔（rofecoxib）），來氟米特（leflunomide）、金硫葡萄糖（gold thioglucose）、金硫蘋果酸酯（gold thiomalate）、奧羅芬（aurofin）、柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）、羥基氯喹（hydroxychloroquine）、米諾環素（minocycline），TNF- α 結合蛋白（例如，英利昔單抗（infliximab）、依那西普（etanercept）、或阿達木單抗（adalimumab）），阿巴西普（abatcept）、阿那白滯素（anakinra），干擾素- β ，干擾素- γ ，介白素-2，過敏疫苗，抗組胺藥，抗白三烯（antileukotrienes）， β -激動劑，茶鹼、或抗膽鹼能藥。

套組/製品

【0217】 針對在此所描述的治療方法中使用，套組（kit）和製品還在本文中進行了描述。這樣的套組包括載體、包裝，或容器，該容器被分隔以接收一個或多個容器（比如，小瓶，管等），每個容器包括如本文所述的方法中使用的單獨元件之一。適合的容器包括，例如，瓶子、小瓶、注射器、和試管等。在一個實施方式中，該容器係由各種各樣的材料（如玻璃或塑膠）製成的。

【0218】 本文提供的製品包含包裝材料。用於包裝藥物產品的包裝材料包括，例如，美國專利案號5,323,907。藥物包裝材料的實例包括，但不限於，泡罩包裝、瓶子、管、袋子、容器、瓶子，以及適合於所選擇的配製物和預期的給予和治療模式的任何包裝材料。

【0219】 在一些實施方式中，如本文所述的化合物或組成物，呈現於包裝或分配器裝置中，該包裝或分配器裝置可以包括含有活性成分的一個或多個單位劑型。將本文所描述的化合物或組成物單獨包裝，或與另一

種化合物或另一種成分或添加劑一起包裝。在一些實施方式中，該包裝包含填充有醫藥組成物的一種或多種成分的一個或多個容器。在一些實施方式中，該包裝包括金屬或塑膠箔（比如，泡罩包裝）。在一些實施方式中，該包裝或分配器裝置隨附給予說明書，比如針對治療腫瘤性疾病給予化合物或組成物的說明書。在一些實施方式中，該包裝或分配器附有與管制藥品的製造、使用或銷售的政府機構規定的形式的容器相關聯的公告，該通知反映了該機構批准用於人或獸醫給藥的藥物的形式。在一些實施方式中，這樣的公告，例如係由美國食品和藥物管理局批准的用於處方藥物的標籤，或批准的產品插頁。在一些實施方式中，製備包含本文所描述的的一種化合物、被配製於相容性藥物載體中的組成物，將組成物放入合適的容器中，並對所列病症的治療進行標注。

【0220】 例如，這個或該等容器包括化合物1，該化合物1視情況在組成物中或與本文揭露的另一種試劑組合。這樣的套組視情況包括關於在本文所述的方法中的使用的鑒定說明或標籤或說明書。

【0221】 套組通常包括列出內容和/或使用說明書的標籤，以及附有使用說明書的包裝。通常還包括一系列的說明書。

【0222】 在一個實施方式中，標籤在容器上或與容器相關聯。在一個實施方式中，當形成標籤的字母、數位或其他字元被附接、模制或蝕刻到容器本身上時，標籤在容器上；當標籤存在於還保留該容器的容器或載體內時，標籤與容器相關聯（例如，作為包裝插頁）。在一個實施方式中，使用標籤來指示該內容物用於特定的治療應用。標籤還指示使用內容物的指導，例如在本文所述的方法中。

【0223】 在某些實施方式中，在包裝或分配器裝置中呈現的醫藥組成物包括含本文提供的化合物的一個或多個單位劑型。例如，該包裝包括

金屬或塑膠箔（例如，泡罩包裝）。在一個實施方式中，該包裝或分配器裝置附有給藥說明書。在一個實施方式中，該包裝或分配器還附有與管制藥品的製造、使用或銷售的政府機構規定的形式的容器相關聯的公告，該通知反映了該機構批准用於人或獸醫給藥的藥物的形式。這樣的公告，例如係由美國食品和藥物管理局批准的用於處方藥物的標籤，或批准的產品插頁。在一個實施方式中，還製備包含本文所提供的一種化合物配製於相容性藥物載體中的組成物，將組成物放入合適的容器中，並對所列病症的治療進行標注。

【實例】

【0224】 以下實施方式旨在說明本發明，並不應解釋為對本發明範圍的限制。

實驗部分

實例1

這樣一種組成物的實例可以在表1和2中描述如下：

表1：560/140 mg的依魯替尼薄膜包衣片劑的定性和定量組成物

成分	質量參照	功能	560（mg）		140（mg）	
			“A”		“B”	
			mg/片	% w/w	mg/片	% w/w
顆粒內						
依魯替尼 ^a	企業標準	活性	560.0	67.96	140.000	67.96
矽化的微晶纖維素 ^a	NF	填充劑	93.28	11.32	23.32	11.32
十二烷基硫酸鈉	歐洲藥典（Ph.Eur.）	濕潤劑	37.6	4.56	9.400	4.56
交聚維酮	歐洲藥典	崩散劑	40.0	4.85	10.00	4.85
硬脂酸鎂 ^b	歐洲藥典	潤滑劑	4.00	0.49	1.00	0.49
顆粒外						

十二烷基硫酸鈉	歐洲藥典	濕潤劑	18.4	2.23	4.600	2.23
交聚維酮	歐洲藥典	崩散劑	40.0	4.85	10.00	4.85
膠態二氧化矽	歐洲藥典	助流劑	4.0	0.49	1.00	0.49
硬脂酸鎂 ^b	歐洲藥典	潤滑劑	2.72	0.33	0.68	0.33
未包衣片劑總重量 (mg)			800		200	
Opadry (白色)	企業標準	薄膜包衣劑	24.00	2.91	6.00	2.91
純化水 ^c	企業標準	運載體	q.s.		適量	
包衣片劑總重量			824.00		206.0	

^a基於依魯替尼的純度而調整的數量

^b非牛血清級

^c除了痕量外，不會保留在成品中

表2：560/140 mg的依魯替尼薄膜包衣片劑的定性和定量組成物

成分	質量參照	功能	560 (mg)		140 (mg)	
			“C”		“D”	
			mg/片	%w/w	mg/片	% w/w
顆粒內						
依魯替尼 ^a	企業標準	活性	560.0	57.84	140.000	57.84
矽化的微晶纖維素 ^a	NF	填充劑	218.9	22.61	54.725	22.61
十二烷基硫酸鈉	歐洲藥典	濕潤劑	37.6	3.88	9.400	3.88
交聚維酮	歐洲藥典	崩散劑	47.0	4.85	11.750	4.85
硬脂酸鎂 ^b	歐洲藥典	潤滑劑	3.2	0.33	0.800	0.33
顆粒外						
十二烷基硫酸鈉	歐洲藥典	濕潤劑	18.4	1.90	4.600	1.90
交聚維酮	歐洲藥典	崩散劑	47.0	4.85	11.750	4.85
膠態二氧化矽	歐洲藥典	助流劑	4.7	0.49	1.175	0.49
硬脂酸鎂 ^b	歐洲藥典	潤滑劑	3.2	0.33	0.800	0.33
未包衣片劑總重量 (mg)			940		235	
Opadry (白色)	企業標準	薄膜包衣劑	28.2	2.91	7.050	2.91
純化水 ^c	企業標準	運載體	適量		適量	
包衣片劑總重量			968.2		242.05	

^a基於依魯替尼的純度而調整的數量

^b非牛血清級

^c除了痕量外，不會保留在成品中

實例2

下表3還在表中（其中“PCI-32765”係指“依魯替尼”或具有化學式I的化合物）顯示了乾法製粒“碾壓”配製物的實例（參見四個“RC”配製）：

表3

	RC，60% API，API：SLS，10：1。交聚維酮				RC，70% API，API：SLS，10：1。交聚維酮			
批次	擴展批次A		同比例放大批次A		擴展批次B		同比例放大批次B	
	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w
顆粒內層								
PCI-32765 （“依魯替尼”）	560.0	60.0	560.0	59.6	560.0	69.9	560.0	70.0
矽化的微晶纖維素 （HD90）	212.9	22.8	218.9	23.3	94.7	11.8	93.3	11.7
甘露醇 （Pearlitol SD 200）	...	...	...	...	...	...	...	...
SLS （Kolliphor Fine）	37.6	4.0	37.6	4.0	37.6	4.7	37.6	4.7
交聚維酮 XL	46.7	5.0	47.0	5.0	40.0	5.0	40.0	5.0
硬脂酸鎂	3.2	0.3	3.2	0.3	4.0	0.5	4.0	0.5
顆粒外層								
SLS （Kolliphor Fine）	18.4	2.0	18.4	2.0	18.4	2.3	18.4	2.3
交聚維酮 XL	46.7	5.0	47.0	5.0	40.0	5.0	40.0	5.0
二氧化矽 （Aerosil 200）	4.7	0.5	4.7	0.5	4.0	0.5	4.0	0.5

硬脂酸鎂	3.2	0.3	3.2	0.3	2.7	0.3	2.7	0.3
總計	933.3	100.0	940.0	100.0	801.4	100.0	800.0	100.0

【0225】 在上述組成物中，不使用甘露醇。然而，如本文所述的，在一方面，水溶性填充劑（比如，多元醇（例如甘露醇））可以是該醫藥組成物的一種組分。此外，可以使用在實例1中所用的薄膜包衣，例如，薄膜包衣劑（比如，Opadry和純化水）作為運載體。在這種情況下，w/w百分比可以相應地改變。在上表3中的同比例放大批次A係如在實例1所述的薄膜包衣的配製物 “C”，並且在此被稱為 “處理C”。

實例-藥物配製物/製備方法

【0226】 生產這樣一種藥物配製物的方法的實例可描述如下：

1. 將已過篩的十二烷基硫酸鈉、矽化微晶纖維素和交聚維酮在攪拌機中摻混。
2. 與已過篩的一半量的微粒化的依魯替尼摻混
3. 與已過篩的、剩餘一半量的微粒化的依魯替尼摻混。
4. 將經摻混的物質在攪拌機中用已過篩的硬脂酸鎂進行潤滑。
5. 藉由碾壓機將該摻混物（顆粒內）壓實。
6. 將經壓實的材料藉由碾磨機
7. 將經碾磨的材料與已過篩的交聚維酮和十二烷基硫酸鈉連同膠態二氧化矽的第二部分在攪拌機中摻混。
8. 將經摻混的顆粒在攪拌機中用已過篩的硬脂酸鎂的第二部分潤滑。
9. 使用裝有合適工具的旋轉壓縮機將最終的摻混物壓成片劑
10. 使用包衣機對片劑進行薄膜包衣
11. 使用常規步驟來包裝片劑。

上述方法也可以根據包含在醫藥組成物中的組分（例如，SMCC

HD90，作為微晶纖維素使用）而改變/修改。

生物學實例

相比依魯替尼膠囊“處理A”，單次劑量、開放標記、隨機的、交叉研究以評價在健康成年受試者中的依魯替尼片劑配製物的藥物代謝動力學

【0227】 這係在健康成人上進行的一項單中心、開放標記、隨機的、交叉、單劑量的研究。在提供書面知情同意書後，在21天（第21天至-2天）內篩選受試者。

【0228】 用於納入的主要標準：健康男性和女性：介於18和55歲之間（包含端值）；體重指數（BMI）介於18和30 kg/m²之間（包含端值），並且體重不少於50 kg。女性必須係絕經後或手術不育的。

【0229】 合格的受試者接受560 mg依魯替尼的單次口服劑量，該劑量：

- 呈四個膠囊，每膠囊包括140 mg的依魯替尼（參見以下膠囊配製物），在下文/在圖中稱為“處理A”；或
- 呈片劑配製物，每片劑包括560 mg的依魯替尼（如本發明的每配製物，特別是“同比例放大批次A”，其在下文/在圖中稱為“處理C”）；與240 mL的非碳化水，在每個劑量給予前禁食至少10小時後的每個處理期的第1天進行口服。在每次劑量給予後2小時開始允許水自由進食，並且在每次劑量給予後4小時開始提供午餐。

140 mg的依魯替尼膠囊（四個膠囊 = “處理A”）

這種膠囊生產方法包括以下步驟：稱量組分的所示量，將其混合在一起並且添加到適當大小的膠囊中，並且密封膠囊：

配製物-膠囊	140 mg膠囊
加工	--
組分	w/w %

依魯替尼	42.0
乳糖一水合物NF	0
微晶纖維素NF	46.5
羥丙纖維素NF	0
交聯羧甲基纖維素鈉NF	7.0
十二烷基硫酸鈉NF	4.0
膠態二氧化矽NF	0
硬脂酸鎂NF	0.5
片劑重量	333.3

【0230】 將該膠囊儲存在室溫下直至使用。此類膠囊係由美國FDA批准的那些。

【0231】 出於圖的目的，“處理B”係在這種情況下沒有討論/揭露的不同的配製物，並且可以忽略。“處理C”係如上文描述的本發明的具體配製物。

【0232】 在給藥前和在每個治療期中給藥超過48小時後收集用於依魯替尼的藥物代謝動力學（PK）分析的血液樣品。

【0233】 該研究的總持續時間為約70天（21天的篩選期，4 x 3天的治療期以及治療期之間7天的清除期和7天的隨訪期）。

【0234】 計算包括以下的PK參數，並使用以下縮寫：

- C_{max}：最高觀察濃度
- T_{max}：達到最高觀察濃度的時間
- AUC_{last}：從時間0至最後的時間點的濃度-時間曲線下面積
- AUC_∞：從時間0至無窮大時間的濃度-時間曲線下面積
- t_{1/2}：表觀消除半衰期與半對數藥物濃度-時間曲線的末端斜率相關

【0235】 在一些實施方式中，該高載片劑配製物具有藥學上可接受的特性和期望的PK特性，比如，類似於膠囊配製物的高C_{max}。這在圖1、2、

3和4中進行例證，其中可以在“處理A”（n = 32）和“處理B”（n = 22）之間看到比較。

【0236】 基於上述結果，可以計算本發明的片劑配製物的相對生物利用度-可以測量與參考膠囊配製物相比的暴露。

【0237】 對健康的受試者單次劑量給予（使用上述“處理C”的本發明的特定配製物）後，依魯替尼的耐受性良好。沒有發現新的或意料之外的安全信號。

進一步的生物學實例

【0238】 在患有如本文定義的疾病（例如，慢性淋巴球性白血病、復發性/難治性外膜細胞淋巴瘤等）的受試者中進行研究來測試本發明的配製物（尤其係高載560 mg的配製物）的安全性、耐受性和/或療效。還可以進行類似的研究來測試此類配製物的組合（如本文所述的）。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

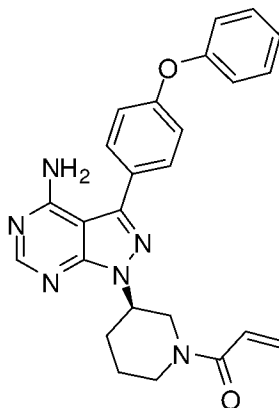
【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

公告本

申請專利範圍

1. 一種高載固體片劑配製物，其包含包括依魯替尼(ibrutinib)之醫藥組成物，其中依魯替尼係具有化合物1的結構的化合物，



化合物1；

並且其中該醫藥組成物包括i) 60% w/w至80% w/w的依魯替尼，ii) 賦形劑，其包括：

- 該醫藥組成物的總重量的10% w/w-30% w/w的填充劑，其為微晶纖維素；
- 該醫藥組成物總重量的5% w/w-20% w/w的崩散劑，以及一種或多種另外的藥學上可接受的賦形劑；

其中該ii)賦形劑不包括為甘露醇的填充劑，

且進一步其中該該醫藥組成物包括顆粒內和顆粒外的成分。

2. 如申請專利範圍第1項所述之高載固體片劑配製物，其中該崩散劑為交聚維酮。
3. 如申請專利範圍第1項所述之高載固體片劑配製物，其中該微晶纖維素係作為該醫藥組成物組分的僅有的填充劑。
4. 如申請專利範圍第1項所述之高載固體片劑配製物，其中該醫藥組成物包括60% w/w至70% w/w的依魯替尼或60% w/w或70% w/w的依魯替

尼。

5. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該微晶纖維素為矽化微晶纖維素。
6. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中依魯替尼和微晶纖維素係顆粒內的成分。
7. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該醫藥組成物包括10% w/w至25% w/w的微晶纖維素、22% w/w-23% w/w的微晶纖維素或12% w/w的微晶纖維素。
8. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中交聚維酮係顆粒內和顆粒外的成分。
9. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該醫藥組成物包括8% w/w至12% w/w的交聚維酮或10% w/w的交聚維酮。
10. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該醫藥組成物包括(i) 60% w/w的依魯替尼、22% w/w-23% w/w的微晶纖維素、和10% w/w的交聚維酮，或(ii) 70% w/w的依魯替尼、12% w/w的微晶纖維素、和10% w/w的交聚維酮。
11. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該醫藥組成物係使用乾法製粒方法來製備的。
12. 如申請專利範圍第11項所述之高載固體片劑配製物，其中該乾法製粒方法係碾壓過程。
13. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該一種或多種另外的賦形劑以從7% w/w至13% w/w的量存在。
14. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該一種或多種另外的賦形劑選自由以下組成之群組：黏合劑、潤滑劑、助流

劑、以及表面活性劑。

15. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中至少一種另外的賦形劑係表面活性劑。
16. 如申請專利範圍第15項所述之高載固體片劑配製物，其中該表面活性劑係十二烷基硫酸鈉。
17. 如申請專利範圍第16項所述之高載固體片劑配製物，其中該十二烷基硫酸鈉係以0至10% w/w、4% w/w至8% w/w、或4% w/w至6% w/w的量存在。
18. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中至少一種另外的賦形劑係助流劑。
19. 如申請專利範圍第18項所述之高載固體片劑配製物，其中該助流劑係矽石(膠態二氧化矽)。
20. 如申請專利範圍第19項所述之高載固體片劑配製物，其中該矽石(膠態二氧化矽)係以0至5% w/w、0.1% w/w至1.5% w/w、0.4% w/w至0.8% w/w，或0.5% w/w的量存在。
21. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中至少一種另外的賦形劑係潤滑劑。
22. 如申請專利範圍第21項所述之高載固體片劑配製物，其中該潤滑劑係硬脂酸鎂。
23. 如申請專利範圍第22項所述之高載固體片劑配製物，其中該硬脂酸鎂係以0.01% w/w至5% w/w、0.01% w/w至2% w/w、0.1% w/w至0.7% w/w、或0.3% w/w至0.5% w/w的量存在。
24. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中黏合劑不存在於該配製物中(作為賦形劑)。

25. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中片劑的總重量係800 mg。
26. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中依魯替尼係處於560 mg的量。
27. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中依魯替尼係處於微粒化的形式。
28. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該配製物用於每天一次劑量給藥。
29. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其中該配製物係口服劑型。
30. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其用於做為藥物。
31. 如申請專利範圍第1至4項任一項所述之高載固體片劑配製物，其係用於治療自身免疫性疾病；異種免疫疾病或病症；癌症；肥大細胞增生症；骨質疏鬆症或骨吸收障礙；或炎性疾病或病症；。
32. 如申請專利範圍第31項所述之高載固體片劑配製物，其中該自身免疫性疾病為類風濕性關節炎或狼瘡。
33. 如申請專利範圍第31項所述之高載固體片劑配製物，其中該癌症為B-細胞增殖性失調。
34. 如申請專利範圍第33項所述之高載固體片劑配製物，其中該B-細胞增殖性失調為彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤或慢性淋巴球性白血病。
35. 如申請專利範圍第31項所述之高載固體片劑配製物，其中該癌症為B細胞惡性腫瘤。
36. 如申請專利範圍第35項所述之高載固體片劑配製物，其中該B細胞惡性

腫瘤為慢性淋巴球性白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、和多發性骨髓瘤。

37. 如申請專利範圍第31項所述之高載固體片劑配製物，其中該癌症為淋巴瘤、白血病或實體瘤。
38. 如申請專利範圍第31項所述之高載固體片劑配製物，其中該癌症為慢性淋巴細胞淋巴瘤、B細胞幼淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣帶淋巴瘤、漿細胞性骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣帶B細胞淋巴瘤、結節邊緣帶B細胞淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、縱隔（胸腺）大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤樣肉芽腫。
39. 一種用於製備如申請專利範圍第1-38項中任一項所述之片劑配製物的方法，該方法包括由乾法製粒方法製備包括依魯替尼和至少一種賦形劑的乾燥顆粒。
40. 如申請專利範圍第39項所述之方法，其中該乾法製粒方法為碾壓製粒方法。

圖式

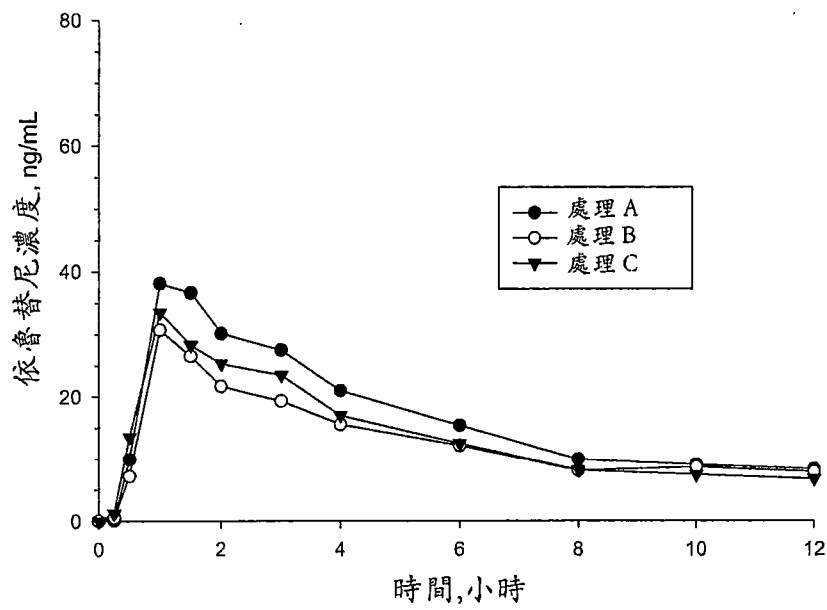


圖 1

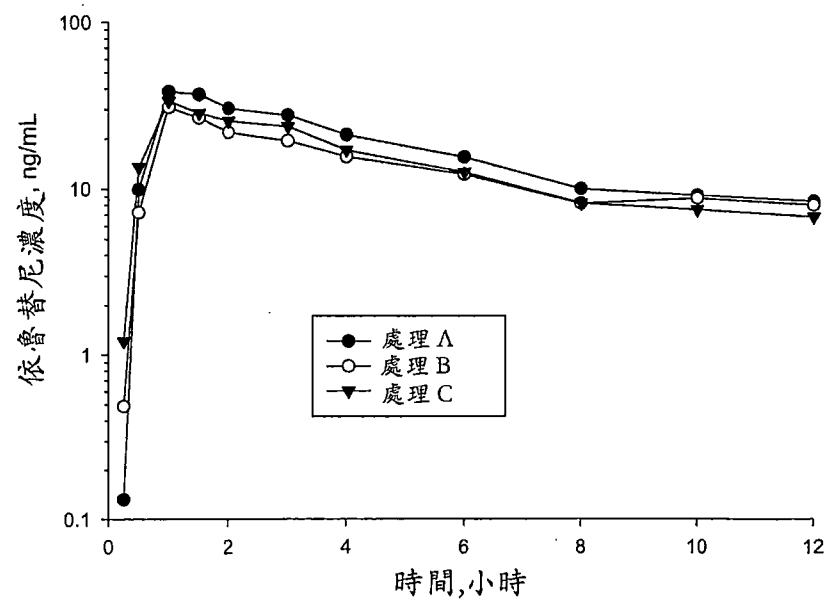


圖 2

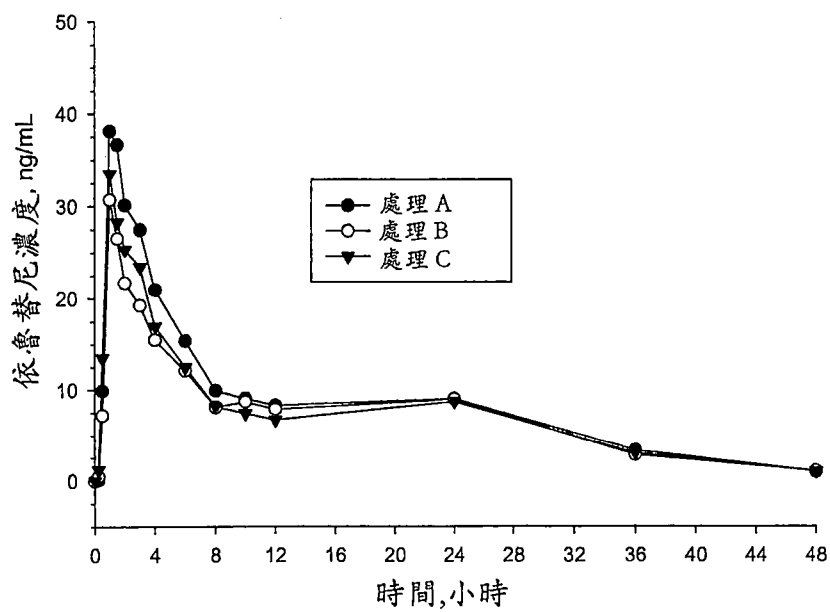


圖 3

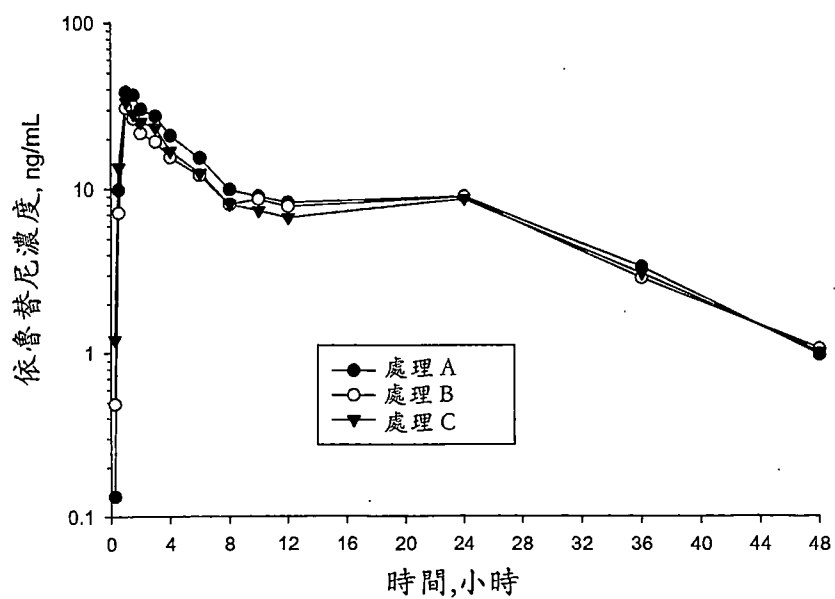


圖 4