(19)国家知识产权局

(12)发明专利

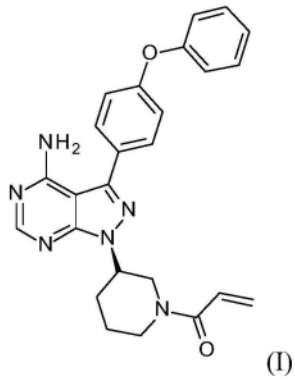
(10)授权公告号 CN 108472258 B
(45)授权公告日 2024.05.24

(21)申请号 201780006739.5
(22)申请日 2017.01.18
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108472258 A
(43)申请公布日 2018.08.31
(30)优先权数据
201621001987 2016.01.19 IN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/050964 2017.01.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/125424 EN 2017.07.27
(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号
(72)发明人 M.K.古普塔 P.R.寇卡尼
B.克里施南奈尔
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 刘力 黄希贵
(51)Int.Cl.
A61K 9/20(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 104523695 A,2015.04.22
WO 2014004707 A1,2014.01.03
US 2013338172 A1,2013.12.19
WO 2015/071432 A1,2015.05.21
CN 104736178 A,2015.06.24
CN 104039325 A,2014.09.10
刘蜀宝主编.第三节 片剂的制备.《药剂学》.河南科学技术出版社,2007,第182页.
审查员 徐玉琴
权利要求书3页 说明书44页 附图2页

(54)发明名称

包含BTK抑制剂的配制品/组合物

(57)摘要

披露的是包含BTK抑制剂的配制品/组合物，特别是依鲁替尼：
(I)
连同用于制备此类配制品/组合物的方法，以及包括此类配制品/组合物的使用的疾病或病症的治疗方法。

CN 108472258 B

1.一种高载固体片剂配制品,该配制品包含至少60%w/w的依鲁替尼,和颗粒内和颗粒外的赋形剂;其中该颗粒内的赋形剂包括甘露醇、十二烷基硫酸钠、和交聚维酮;并且该颗粒外的赋形剂包括聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠、交聚维酮、胶态二氧化硅和硬脂酸镁,其中

该颗粒内的赋形剂包括

处于从4%w/w至7%w/w的量的甘露醇;

处于从6%w/w至9%w/w的量的交聚维酮;和

处于从0至2%w/w的量的十二烷基硫酸钠;并且

该颗粒外的赋形剂包括

处于从0至4%w/w的量的聚乙烯吡咯烷酮;

处于从4%至8%w/w的量的十二烷基硫酸钠;

处于从4%w/w至10%w/w的量的交聚维酮;

处于从0.1%w/w至1.0%w/w的量的胶态二氧化硅;和

处于从0.1%w/w至1.0%w/w的量的硬脂酸镁。

2.如权利要求1所述的高载固体片剂配制品,

其中

该颗粒内的赋形剂包括

处于从4%w/w至6%w/w的量的甘露醇;

处于从7%w/w至8%w/w的量的交聚维酮;和

处于从0.5%w/w至1.5%w/w的量的十二烷基硫酸钠;并且

该颗粒外的赋形剂包括

处于从1%w/w至3%w/w的量的聚乙烯吡咯烷酮;

处于从5%w/w至7%w/w的量的十二烷基硫酸钠;

处于从5%w/w至9%w/w的量的交聚维酮;

处于从0.3%w/w至0.8%w/w的量的胶态二氧化硅;和

处于从0.3%w/w至0.8%w/w的量的硬脂酸镁。

3.如权利要求1所述的高载固体片剂配制品,

其中

该颗粒内的赋形剂包括

处于5%w/w的量的甘露醇;

处于7.5%w/w的量的交聚维酮;和

处于1%w/w的量的十二烷基硫酸钠;并且

该颗粒外的赋形剂包括

处于2%w/w的量的聚乙烯吡咯烷酮;

处于6%w/w的量的十二烷基硫酸钠;

处于7.5%w/w的量的交聚维酮;

处于0.5%w/w的量的胶态二氧化硅;和

处于0.5%w/w的量的硬脂酸镁。

4.一种高载固体片剂配制品,该高载固体片剂配制品包含:

a)60%w/w至80%w/w的依鲁替尼,

b)4%w/w至7%w/w的甘露醇,

c)13%w/w至16%w/w的交聚维酮,

d)1%w/w至3%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

e)5%w/w至10%w/w的十二烷基硫酸钠,

f)0.1%w/w至1.0%w/w的胶态二氧化硅,和

g)0.1%w/w至1.0%w/w的硬脂酸镁。

5.如权利要求4所述的高载固体片剂配制品,该高载固体片剂配制品包含

a)65%w/w至75%w/w的依鲁替尼,

b)4%w/w至6%w/w的甘露醇,

c)14%w/w至16%w/w的交聚维酮,

d)1%w/w至3%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

e)6%w/w至8%w/w的十二烷基硫酸钠,

f)0.4%w/w至0.6%w/w的胶态二氧化硅,和

g)0.4%w/w至0.6%w/w的硬脂酸镁。

6.如权利要求4所述的高载固体片剂配制品,该高载固体片剂配制品包含

a)69%w/w至71%w/w的依鲁替尼,

b)4%w/w至6%w/w的甘露醇,

c)14%w/w至16%w/w的交聚维酮,

d)1.5%w/w至2.5%的聚乙烯吡咯烷酮,

e)6%w/w至8%w/w的十二烷基硫酸钠,

f)0.4%w/w至0.6%w/w的胶态二氧化硅,和

g)0.4%w/w至0.6%w/w的硬脂酸镁。

7.如权利要求4所述的高载固体片剂配制品,该高载固体片剂配制品包含

a)70%w/w的依鲁替尼,

b)5%w/w的甘露醇,

c)15%w/w的交聚维酮,

d)2%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

e)7%w/w的十二烷基硫酸钠,

f)0.5%w/w的胶态二氧化硅,和

g)0.5%w/w的硬脂酸镁。

8.如权利要求4所述的高载固体片剂配制品,该高载固体片剂配制品包含

a)69%w/w至71%w/w的依鲁替尼,

b)4%w/w至6%w/w的甘露醇,

c)7%w/w至8%w/w的颗粒内交聚维酮,

d)7%w/w至8%w/w的颗粒外交聚维酮,

e)0.5%w/w至1.5%w/w的颗粒内十二烷基硫酸钠,

f)5%w/w至7%w/w的颗粒外十二烷基硫酸钠,

g)1%w/w至3%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

h)0.4%w/w至0.6%w/w的胶态二氧化硅,和

i)0.4%w/w至0.6%w/w的硬脂酸镁。

9.如权利要求4所述的高载固体片剂配制品,该高载固体片剂配制品包含

a)70%w/w的依鲁替尼,

b)5%w/w的甘露醇,

c)7.5%w/w的颗粒内交聚维酮,

d)7.5%w/w的颗粒外交聚维酮,

e)1%w/w的颗粒内十二烷基硫酸钠,

f)6%w/w的颗粒外十二烷基硫酸钠,

g)2%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

h)0.5%w/w的胶态二氧化硅,和

i)0.5%w/w的硬脂酸镁。

10.如权利要求1-9中任一项所述的高载固体片剂配制品,其中片剂的总重量是800mg。

11.如权利要求1-9中任一项所述的高载固体片剂配制品,其中依鲁替尼是处于560mg的量。

12.如权利要求1-9中任一项所述的高载固体片剂配制品,其中依鲁替尼是处于微粒化的形式。

13.如权利要求1-9中任一项所述的高载固体片剂配制品,其中该配制品用于每天一次剂量给药。

14.如权利要求1-9中任一项所述的高载固体片剂配制品,其中该配制品是口服剂型。

15.如权利要求1-14中任一项所述的片剂配制品在制备药物中的用途,所述药物用于治疗自身免疫性疾病或病症,包括给予需要的患者治疗有效量的如权利要求1-14中任一项所述的片剂配制品,其中该自身免疫性疾病或病症是类风湿性关节炎或狼疮。

16.如权利要求1-14中任一项所述的片剂配制品在制备药物中的用途,所述药物用于治疗癌症,包括给予需要的患者治疗有效量的如权利要求1-14中任一项所述的片剂配制品,其中该癌症是淋巴瘤或白血病。

17.一种用于制备如权利要求1-14中任一项所述的片剂配制品的方法,该方法包括由湿法制粒方法制备包含依鲁替尼和至少一种赋形剂的湿润颗粒。

18.如权利要求17所述的方法,其中该湿润颗粒包含依鲁替尼、甘露醇、交聚维酮和十二烷基硫酸钠。

19.如权利要求17或18所述的方法,该方法进一步包括

a)将这些湿润颗粒干燥以形成干燥颗粒,

b)将这些干燥颗粒碾磨以形成经碾磨的颗粒,

c)将这些经碾磨的颗粒与颗粒外的赋形剂共混以形成混合物,并且

d)将该混合物压缩以形成片剂。

20.如权利要求19所述的方法,其中该颗粒外的赋形剂包括聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠、交聚维酮、胶态二氧化硅和硬脂酸镁。

包含BTK抑制剂的配制品/组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂的配制品,特别是依鲁替尼。还涉及用于制备包含BTK抑制剂的此配制品/组合物的方法,以及在将受益于BTK活性的抑制的疾病或病症的治疗中使用此类配制品/组合物的方法。

背景技术

[0002] 依鲁替尼是一种有机小分子,具有IUPAC名称1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。在多个公开文件中对其进行了描述,包括国际专利申请WO 2008/039218(实例1b),并且其被描述为Btk的不可逆抑制剂。

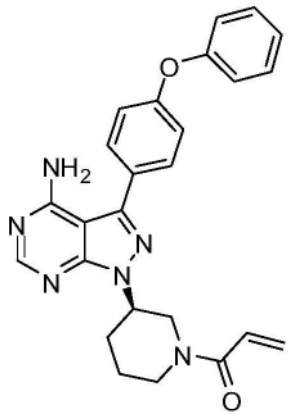
[0003] Btk在B细胞信号传导途径将细胞表面B细胞受体激活连接至下游细胞内的应答中起到了重要的作用。Btk是B细胞发育、启动、信号传导、和存活的关键调控因子(Kurosaki,Curr Op Imm[免疫学新见],2000,276-281;Schaeffer和Schwartzberg,Curr Op Imm[免疫学新见]2000,282-288)。此外,Btk在多个其他造血细胞信号传导途径中起一定作用,例如巨噬细胞中的Toll样受体(TLR)和细胞因子受体-介导的TNF-α产生、肥大细胞中IgE受体(FcepsilonRI)信号传导、B系淋巴细胞中Fas/APO-1细胞凋亡信号传导的抑制、和胶原蛋白刺激的血小板聚集。参见,例如,C.A.Jeffries等人,(2003),Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志]278:26258-26264;N.J.Horwood等人,(2003),The Journal of Experimental Medicine[实验医学杂志]197:1603-1611;Iwaki等人,(2005),Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志]280(48):40261-40270;Vassilev等人,(1999),Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志]274(3):1646-1656,和Quek等人(1998),Current Biology[当代生物学]8(20):1137-1140。

[0004] 因此,依鲁替尼在靶向B细胞恶性肿瘤中起作用。依鲁替尼阻断刺激恶性B细胞不加控制的生长和分裂的信号。因此在临床试验中针对各种恶性血液病进行了研究,例如慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)和多发性骨髓瘤。它在一些区县还得到了针对特定条件的法规性审批。例如由US FDA在2013年11月批准的针对套细胞淋巴瘤的治疗,在2014年2月针对慢性淋巴细胞性白血病的治疗,和在2015年1月针对瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症的治疗。

[0005] 依鲁替尼的可替代的配制品是所需要和/或期望的。

发明内容

[0006] 在一方面,现提供了一种包含依鲁替尼的药物组合物,其中依鲁替尼是具有化合物1的结构的化合物,

[0007] 

化合物1;

[0008] 并且该药物组合物包含该药物组合物的总重量的i)至少60%w/w的依鲁替尼,以及ii)包括约4%w/w-7%w/w的甘露醇和约13%w/w-16%w/w的交聚维酮的赋形剂。

[0009] 在另一方面中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约60%w/w至约80%w/w的依鲁替尼。在另一个实施例中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约65%w/w至约80%w/w的依鲁替尼。在另一个实施例中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约65%w/w至约75%w/w的依鲁替尼。在另一个实施例中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约70%w/w的依鲁替尼。

[0010] 在另一方面中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含颗粒内和颗粒外的成分。

[0011] 在另一方面中是一种药物组合物,其中依鲁替尼和甘露醇是颗粒内的成分。

[0012] 在另一方面中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约4%w/w至约6%w/w的甘露醇。在另一个实施例中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约5%的甘露醇。

[0013] 在另一方面中是一种药物组合物,其中交聚维酮是颗粒内和颗粒外的成分。在另一个实施例中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约14%w/w至约16%w/w的交聚维酮。在另一个实施例中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约15%w/w的交聚维酮。

[0014] 在另一方面中是一种药物组合物,其中该药物组合物包含约70%w/w的依鲁替尼、约5%的甘露醇、和约15%w/w的交聚维酮。

[0015] 在又另一方面中是一种药物组合物,其中该药物组合物使用湿法制粒方法来制备。

[0016] 在另一方面中是一种进一步包含至少一种另外的药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0017] 在又另一方面中是一种高载固体片剂配制品,包含如本文所述的药物组合物和一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中该一种或多种另外的赋形剂是以从约7%w/w至约13%w/w的量存在的。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中该一种或多种另外的赋形剂选自下组,该组由以下组成:粘合剂、润滑剂、助流剂、和表面活性剂。

[0018] 在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中至少一种另外的赋形剂是表面活性剂。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中存在为表面活性剂的至少一种另外的赋形剂,该表面活性剂是十二烷基硫酸钠。在另一个实施例中是一种高载固体

片剂配制品,其中(当存在为表面活性剂十二烷基硫酸钠的至少另外的赋形剂时)该十二烷基硫酸钠是按以下量存在的:从约0至约10%w/w、约4%w/w至约8%w/w、或约6%w/w至约8%w/w(在一个另外的实施例中,该十二烷基硫酸钠是以约7%w/w的量存在的;并且在又另一个实施例中,该十二烷基硫酸钠是以约0.5%w/w至约4%的量存在的)。

[0019] 在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中至少一种另外的赋形剂是助流剂。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中存在为助流剂的至少一种另外的赋形剂,该助流剂是硅石(胶态二氧化硅)。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中(当存在为助流剂硅石的至少另外的赋形剂时)该硅石(胶态二氧化硅)是按以下量存在的:从约0至约5%w/w、0.1%w/w至约1.5%w/w、约0.4%w/w至约0.8%w/w、或约0.5%w/w至约0.6w/w。

[0020] 在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中至少一种另外的赋形剂是润滑剂。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中存在为润滑剂的至少一种另外的赋形剂,该润滑剂是硬脂酸镁。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中(当存在为润滑剂硬脂酸镁的至少另外的赋形剂时)该硬脂酸镁是按以下量存在的:从约0.01%w/w至约5%w/w、0.01%w/w至约2%w/w、0.1%w/w至约0.7%w/w、或约0.5%w/w至约0.6%w/w。

[0021] 在另一方面中是一种高载固体片剂配制品,其中至少一种另外的赋形剂是粘合剂。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中存在为粘合剂的至少一种另外的赋形剂,该粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮(例如,PVP K29/32)。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中(当存在为粘合剂聚乙烯吡咯烷酮(例如,PVP K29/32)的至少另外的赋形剂时)该聚乙烯吡咯烷酮是按以下量存在的:从约0.5%w/w至约5%w/w、1%w/w至约3%w/w、1%w/w至约2%w/w、或约2%w/w。

[0022] 在一方面中是一种高载固体片剂配制品,该配制品包含至少60%w/w的依鲁替尼,以及颗粒内和颗粒外的赋形剂;其中该颗粒内的赋形剂包括甘露醇、十二烷基硫酸钠、和交聚维酮;并且该颗粒外的赋形剂包括聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠、交聚维酮、胶态二氧化硅、和硬脂酸镁。

[0023] 在一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,其中

[0024] 该颗粒内的赋形剂包括

[0025] 处于从约4%w/w至约7%w/w、约4%w/w至约6%w/w、或约5%w/w的量的甘露醇;

[0026] 处于从约6%w/w至约9%w/w、约7%w/w至约8%w/w、或约7.5%w/w的量的交聚维酮;和

[0027] 处于从约0至约2%w/w、约0.5%w/w至约1.5%w/w、或约1%w/w的量的十二烷基硫酸钠;并且

[0028] 该颗粒外的赋形剂包括

[0029] 处于从约0至约4%w/w、约1%w/w至约3%w/w、或约5%w/w的量的聚乙烯吡咯烷酮;

[0030] 处于从约4%至约8%w/w、约5%w/w至约7%w/w、或约6%w/w的量的十二烷基硫酸钠;

[0031] 处于从约4%w/w至约10%w/w、约5%w/w至约9%w/w、或约7.5%w/w的量的交聚维

酮;

[0032] 处于从约0.1%w/w至约1.0%w/w、或约0.3%w/w至约0.8%w/w、或约0.5%w/w的量的胶态二氧化硅;和

[0033] 处于从约0.1%w/w至约1.0%w/w、或约0.3%w/w至约0.8%w/w、或约0.5%w/w的量的硬脂酸镁。

[0034] 在一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,包含:

[0035] a)约60%w/w至约80%w/w的依鲁替尼,

[0036] b)约4%w/w至约7%w/w的甘露醇,

[0037] c)约13%w/w至约16%w/w的交聚维酮,

[0038] d)约1%w/w至约3%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

[0039] e)约5%w/w至约10%w/w的十二烷基硫酸钠,

[0040] f)约0.1%w/w至约1.0%w/w的胶态二氧化硅,和

[0041] g)约0.1%w/w至约1.0%w/w的硬脂酸镁。

[0042] 例如,在一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,包含

[0043] a)约65%w/w至约75%w/w的依鲁替尼,

[0044] b)约4%w/w至约6%w/w的甘露醇,

[0045] c)约14%w/w至约16%w/w的交聚维酮,

[0046] d)约1%w/w至约3%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

[0047] e)约6%w/w至约8%w/w的十二烷基硫酸钠,

[0048] f)约0.4%w/w至约0.6%w/w的胶态二氧化硅,和

[0049] g)约0.4%w/w至约0.6%w/w的硬脂酸镁。

[0050] 例如,在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,包含

[0051] a)约69%w/w至约71%w/w的依鲁替尼,

[0052] b)约4%w/w至约6%w/w的甘露醇,

[0053] c)约14%w/w至约16%w/w的交聚维酮,

[0054] d)约1.5%w/w至约2.5%的聚乙烯吡咯烷酮,

[0055] e)约6%w/w至约8%w/w的十二烷基硫酸钠,

[0056] f)约0.4%w/w至约0.6%w/w的胶态二氧化硅,和

[0057] g)约0.4%w/w至约0.6%w/w的硬脂酸镁。

[0058] 例如,在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,包含

[0059] a)约70%w/w的依鲁替尼,

[0060] b)约5%w/w的甘露醇,

[0061] c)约15%w/w的交聚维酮,

[0062] d)约2%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

[0063] e)约7%w/w的十二烷基硫酸钠,

[0064] f)约0.5%w/w的胶态二氧化硅,和

[0065] g)约0.5%w/w的硬脂酸镁。

[0066] 例如,在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,包含

[0067] a)约69%w/w至约71%w/w的依鲁替尼,

[0068] b)约4%w/w至约6%w/w的甘露醇,

[0069] c)约7%w/w至约8%w/w的交聚维酮(颗粒内),

[0070] d)约7%w/w至约8%w/w的交聚维酮(颗粒外),

[0071] e)约0.5%w/w至约1.5%w/w的十二烷基硫酸钠(颗粒内),

[0072] f)约5%w/w至约7%w/w的十二烷基硫酸钠(颗粒外),

[0073] g)约1%w/w至约3%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

[0074] h)约0.4%w/w至约0.6%w/w的胶态二氧化硅,和

[0075] i)约0.4%w/w至约0.6%w/w的硬脂酸镁。

[0076] 例如,在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品,包含

[0077] a)约70%w/w的依鲁替尼,

[0078] b)约5%w/w的甘露醇,

[0079] c)约7.5%w/w的交聚维酮(颗粒内),

[0080] d)约7.5%w/w的交聚维酮(颗粒外),

[0081] e)约1%w/w的十二烷基硫酸钠(颗粒内),

[0082] f)约6%w/w的十二烷基硫酸钠(颗粒外),

[0083] g)约2%w/w的聚乙烯吡咯烷酮,

[0084] h)约0.5%w/w的胶态二氧化硅,和

[0085] i)约0.5%w/w的硬脂酸镁。

[0086] 在另一方面中是一种高载固体片剂配制品,其中该片剂的总重量是约800mg。在另一个实施例中是一种高载固体片剂,其中依鲁替尼是处于约560mg的量。在另一个实施例中是一种高载固体片剂,其中依鲁替尼是处于微粒化的形式。

[0087] 在另一方面中是一种高载固体片剂配制品,其中该配制品用于每天一次剂量给药。在另一个实施例中是一种高载固体片剂,其中该配制品是口服剂型。

[0088] 在另一方面中是一种用于在需要此治疗的患者中治疗疾病的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。

[0089] 在另一方面中是一种在需要此治疗的患者中治疗自身免疫性疾病或病症的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。在一些实施例中,该自身免疫性疾病是类风湿性关节炎或狼疮。

[0090] 在另一方面中是一种在需要此治疗的患者中治疗异种免疫疾病或病症的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。

[0091] 在另一方面中是一种在需要此治疗的患者中治疗癌症的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。在一些实施例中,该癌症是一种B细胞增殖性失调。在一些实施例中,该B细胞增殖性失调是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病。在一些实施例中,该癌症是一种B细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,该癌症是一种B细胞恶性肿瘤,选自以下:慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、和多发性骨髓瘤。在一些实施例中,该癌症是淋巴瘤、白血病或实体瘤。在一些实施例中,该癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特伦(Waldenström)巨球蛋白血症、脾边缘带淋

巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘带B细胞淋巴瘤、结节边缘带B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤样肉芽肿。

[0092] 在另一方面中是一种在需要此治疗的患者中治疗肥大细胞增生症的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。

[0093] 在另一方面中是一种在需要此治疗的患者中治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。

[0094] 在另一方面中是一种在需要此治疗的患者中治疗炎性疾病或病症的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。

[0095] 在另一方面中是一种在需要此治疗的患者中治疗狼疮的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的如本文所述的药物组合物或配制品。

[0096] 在一方面是一种用于制备药物组合物(例如,如本文所述的)或片剂配制品(例如,如本文所述的)的方法,该方法包括通过湿法制粒方法来制备包含依鲁替尼和至少一种赋形剂的湿润颗粒。

[0097] 在另外的实施例中,提供了:

[0098] -如本文所述的方法,其中该湿润颗粒包含依鲁替尼、甘露醇、交聚维酮和十二烷基硫酸钠

[0099] -如本文所述的方法,进一步包括

[0100] a)将这些湿润颗粒干燥以形成干燥颗粒,

[0101] b)将这些干燥颗粒碾磨以形成经碾磨的颗粒,

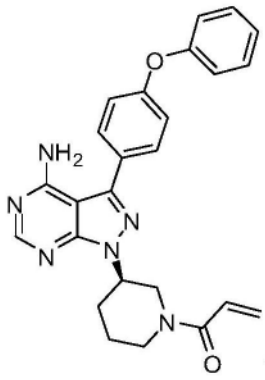
[0102] c)将这些经碾磨的颗粒与颗粒外的赋形剂共混以形成一种混合物,并且

[0103] d)将该混合物压缩以形成片剂。

[0104] -如本文所述的方法,其中该颗粒外的赋形剂包括聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基硫酸钠、交聚维酮、胶态二氧化硅和硬脂酸镁

[0105] 在一个实施例中,该方法可以参考以下步骤来描述:(i)使用适当的筛网通过碾磨筛选微粒化的依鲁替尼、十二烷基硫酸钠、交聚维酮和甘露醇;(ii)将微粒化的依鲁替尼、十二烷基硫酸钠、交聚维酮和甘露醇在高剪切混合制粒机中混合;(iii)将颗粒与聚维酮粘合剂溶解于纯化水中;(iv)将该湿团在流化床干燥器中进行干燥;(v)通过碾磨机将该干团进行碾磨;(vi)将经碾磨的材料与已过筛的交聚维酮和十二烷基硫酸钠的颗粒外的部分连同胶态二氧化硅共混;(vii)将共混的颗粒在搅拌机中用已过筛的硬脂酸镁的颗粒外的部分润滑;(viii)使用装有合适工具的旋转压缩机将最终的共混物压成片剂;(ix)使用包衣机对片剂进行薄膜包衣;以及(x)使用常规步骤来包装片剂。

[0106] 在另一方面中是一种包含依鲁替尼的高载固体片剂配制品,其中依鲁替尼是具有化合物1的结构的化合物,

[0107] 
化合物1；

[0108] 并且该片剂包含约560mg的依鲁替尼。

[0109] 在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品，其中依鲁替尼是微粒化的形式。在另一个实施例中，依鲁替尼是喷雾干燥形式。在另一个实施例中，该粒度约是或少于30微米。在一个实施例中，依鲁替尼是微粒化的形式，并且该粒度是约1微米-30微米。在另一个实施例中，该粒度约是或少于10微米。在另一个实施例中，该粒度是<1微米。在另一个实施例中是一种高载固体片剂配制品，其中该片剂用于每天一次口服给药。

[0110] 在另一方面，本文提供的是通过给予化合物1对患者进行治疗的方法。在一些实施例中，本文提供的是抑制一种或多种酪氨酸激酶(例如，Btk)活性的方法，或在哺乳动物中治疗受益于一种或多种酪氨酸激酶(例如，Btk)的抑制的疾病、失调或病症的方法，该方法包括给予该哺乳动物治疗有效量的化合物1，或药学上可接受的盐、药学上的活性代谢物、药学上可接受的前药、或药学上可接受的溶剂化物。

[0111] 在另一方面，本文提供的是化合物1用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性，或用于治疗将受益于布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性的抑制的疾病、失调或病症的用途。

[0112] 在一些实施例中，向人给予包含结晶化合物1的药物组合物。在一些实施例中，向人给予包含无定形化合物1的药物组合物。

[0113] 在一些实施例中，将包含结晶化合物1的药物组合物口服给予。在一些实施例中，将包含无定形化合物1的药物组合物口服给予。

[0114] 在一些实施例中，使用包含结晶化合物1的药物组合物配制用于抑制酪氨酸激酶活性的药物。在一些其他的实施例中，使用包含结晶化合物1的药物组合物配制用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性的药物。在一些实施例中，使用包含无定形化合物1的药物组合物配制用于抑制酪氨酸激酶活性的药物。在一些其他的实施例中，使用包含无定形化合物1的药物组合物配制用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性的药物。

[0115] 在一些实施例中，在本文披露的任何实施例中(包括组合物、方法、用途、配制品、组合疗法等)，化合物1或其药学上可接受的盐或溶剂化物是光学上纯的(即，通过HPLC，高于99％手性纯度)。在一些实施例中，在本文披露的任何实施例中(包括组合物、方法、用途、配制品、组合疗法等)，化合物1、或其药学上可接受的盐或溶剂合物被以下代替：a)较低手性纯度的化合物1、或其药学上可接受的盐或溶剂化物；b)任意光学纯度的1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，或其药学上可接受的盐或溶剂化物；或c)消旋的1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0116] 在本文披露的任何实施例中(包括组合物、方法、用途、配制品、组合疗法等)，使用

无定形化合物1。在本文披露的任何实施例中(包括组合物、方法、用途、配制品、组合疗法等),使用结晶化合物1。

[0117] 在一些实施例中,在本文披露的任何实施例中(包括组合物、方法、用途、配制品、组合疗法等),化合物1或其药学上可接受的盐被化合物1的活性代谢物代替。在一些实施例中,该活性代谢物处于结晶形式。在一些实施例中,该活性代谢物处于无定形相。在另外的实施例中,该代谢物是分离的。在一些实施例中,在本文披露的任何实施例中(包括组合物、方法、用途、配制品、组合疗法等),化合物1或其药学上可接受的盐被以下代替:化合物1的前药,或化合物1的氘化类似物,或其药学上可接受的盐。

[0118] 从下面的详细描述中,本文所述的方法和组合物的其他目的、特征和优点将变得显而易见。然而,应当理解,当指示具体实施例时,详细说明和具体实例仅以说明的方式给出,因为在本披露的精神和范围内的各种变化和修改从此详细的描述中对于本领域技术人员将变得清楚。本文所用的章节标题仅用于组织目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册以及论文)为任何目的而通过引用以其全文清楚地并入本文。

[0119] 通过引用结合

[0120] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请通过引用以适用和相关的程度并入本文。

附图说明

[0121] 所有四幅图显示“处理A”(如下文定义的)和“处理B”(还如下文定义的)之间的比较。

[0122] 图1显示从0至12小时的线性-线性平均血浆依鲁替尼浓度对时间的图

[0123] 图2显示从0至12小时的对数-线性平均血浆依鲁替尼浓度对时间的图

[0124] 图3显示从0至48小时的线性-线性平均血浆依鲁替尼浓度对时间的图

[0125] 图4显示从0至48小时的对数-线性平均血浆依鲁替尼浓度对时间的图

具体实施方式

[0126] 在各种造血细胞功能(例如,B细胞受体激活)中,由Btk信号传导发挥着不同的作用,说明小分子Btk抑制剂(例如,化合物1)可以用于受影响或影响许多细胞类型的造血谱系的多种疾病的风险的降低或其治疗,这些包括,例如,自身免疫性疾病、异种免疫性病症或疾病、炎性疾病、癌症(例如,B细胞增殖性失调)、和血栓栓塞障碍。此外,不可逆BTK抑制剂化合物(例如化合物1)可以用于通过具有与不可逆抑制剂可以形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys481残基)来抑制与Btk共有同源性的其他酪氨酸激酶的小亚组。

[0127] 在一些实施例中,包含化合物1的组合物或片剂配制品可以用于在哺乳动物中治疗自身免疫性疾病,该自身免疫性疾病包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨性关节炎、斯蒂尔病(Still’s disease)、幼年型关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、斯耶格伦氏综合征、多发性硬化症、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯丘氏综合征、特发性血

小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、普秃、贝切特氏病、慢性疲劳、家族性自主神经机能异常、子宫内膜组织异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、和外阴痛。

[0128] 在一些实施例中，包含化合物1的组合物或片剂配制品可以用于在哺乳动物中治疗异种免疫疾病或病症，包括但不限于移植物抗宿主疾病、移植、输血、过敏性反应、过敏症(例如，对植物花粉、乳液、药物、食物、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨，或蟑螂萼的过敏症)、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、和特异性皮炎。

[0129] 在一些实施例中，包含化合物1的组合物或片剂配制品可以用于在哺乳动物中治疗炎性疾病，该炎性疾病包括但不限于哮喘、炎症性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、和外阴炎。在一些实施例中，该炎性疾病是哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、或外阴炎。在一些实施例中，该自身免疫性疾病是炎症性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨性关节炎、斯蒂尔病(Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、斯耶格伦氏综合征、多发性硬化症、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯丘氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、普秃、贝切特氏病、慢性疲劳、子宫内膜组织异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、或外阴痛。

[0130] 在又其他的实施例中，本文所述的方法可以用于治疗癌症，例如，B细胞增殖性失调，该B细胞增殖性失调包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘带淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘带B细胞淋巴瘤、结节边缘带B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、和淋巴瘤样肉芽肿。

[0131] 在另外的实施例中，本文所述的方法可以用于治疗血栓栓塞障碍，该血栓栓塞障碍包括但不限于心肌梗死、心绞痛(包括不稳定型心绞痛)、血管成形术后的再闭塞或再狭窄或主动脉冠状动脉分流、卒中、短暂性局部缺血、外周动脉闭塞障碍、肺栓塞、和深静脉血

栓。

[0132] 恶性血液病

[0133] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗恶性血液病的方法,该方法包括:给予该个体包含一定量的化合物1的本文所述的组合物或片剂配制品。

[0134] 在一些实施例中,该恶性血液病是非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些实施例中,该恶性血液病是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高风险CLL,或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些实施例中,该恶性血液病是滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤(MM)、边缘带淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、非伯基特高级别B细胞淋巴瘤、或结外边缘带B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,该恶性血液病是急性的或慢性的髓细胞性(或髓样)白血病、骨髓增生异常综合症、急性淋巴母细胞性白血病、或前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施例中,该恶性血液病是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一些实施例中,该恶性血液病是套细胞淋巴瘤(MCL)。在一些实施例中,该恶性血液病是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施例中,该恶性血液病是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),ABC亚型。在一些实施例中,该恶性血液病是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),GCB亚型。在一些实施例中,该恶性血液病是瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)。在一些实施例中,该恶性血液病是多发性骨髓瘤(MM)。在一些实施例中,该恶性血液病是伯基特淋巴瘤。在一些实施例中,该恶性血液病是滤泡性淋巴瘤(FL)。在一些实施例中,该恶性血液病是转变的滤泡性淋巴瘤。在一些实施例中,该恶性血液病是边缘带淋巴瘤。

[0135] 在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、复发性或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)、复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)、复发性或难治性CLL、复发性或难治性SLL、复发性或难治性多发性骨髓瘤、复发性或难治性瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、复发性或难治性多发性骨髓瘤(MM)、复发性或难治性边缘带淋巴瘤、复发性或难治性伯基特淋巴瘤、复发性或难治性非-伯基特高级别B细胞淋巴瘤、复发性或难治性结外边缘带B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性急性或慢性髓细胞性(或髓样)白血病、复发性或难治性骨髓增生异常综合症、复发性或难治性急性淋巴母细胞性白血病、或复发性或难治性前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),ABC亚型。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),GCB亚型。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性多发性骨髓瘤(MM)。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性伯基特淋巴瘤。在一些实施例中,该恶性血液病是复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)。

[0136] 在一些实施例中,该恶性血液病是被分类为高风险的恶性血液病。在一些实施例中,该恶性血液病是高风险CLL或高风险SLL。

[0137] B细胞淋巴组织增殖性疾病(BCLD)是血液的肿瘤,并且尤其涵盖非霍奇金氏淋巴

瘤、多发性骨髓瘤、和白血病。BCLD可以源于淋巴组织(如,淋巴瘤的情况)或骨髓(如,白血病和骨髓瘤的情况),并且它们都与淋巴细胞或白细胞的不受控的生长有关。有许多的BCLD亚型,例如,慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。BCLD的病程和治疗取决于BCLD亚型;然而,即使在每个亚型中,临床表现、形态学外观和对疗法的响应是异质的。

[0138] 恶性淋巴瘤是主要存在于淋巴样组织中的细胞的致瘤性转化。恶性淋巴瘤的两个类群是霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。淋巴瘤的两种类型浸润网状内皮组织。然而,它们在赘生性细胞起源、疾病部位、全身症状的存在和对治疗的响应方面不同,(Freedman等人,“Non-Hodgkin’s Lymphomas[非霍奇金氏淋巴瘤]”第134章,Cancer Medicine[癌症医学](美国癌症协会的批准出版物,B.C.德克公司(Decker Inc.),哈密尔顿,安大略湖,2003)。

[0139] 非霍奇金氏淋巴瘤

[0140] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗非霍奇金氏淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0141] 在某些实施例中,本文另外披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性非霍奇金氏淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体治疗有效量的化合物1。在一些实施例中,该非霍奇金氏淋巴瘤是复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、复发性或难治性套细胞淋巴瘤、复发性或难治性滤泡性淋巴瘤,或复发性或难治性CLL。

[0142] 非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)是主要为B细胞来源的不同组的恶性肿瘤。NHL可以在与淋巴系统相关的任何器官中发展,例如脾、淋巴结或扁桃体,并且可以在任何年龄发生。NHL通常是由淋巴结肿大、发热、和体重丧失为标志。NHL被分类为B细胞或T细胞NHL。与骨髓或干细胞移植后的淋巴组织增殖性疾病有关的淋巴瘤通常是B细胞NHL。在工作制定分类表中,NHL由于它们的自然史而被分为低、中和高度类别(参见“The Non-Hodgkin’s Lymphoma Pathologic Classification Project[非霍奇金氏淋巴瘤病理分类项目]”,Cancer[癌症]49(1982):2112-2135)。该低度淋巴瘤是无痛的,具有5至10年的中位存活期(Horning和Rosenberg(1984)N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]311:1471-1475)。尽管化学疗法可以诱导大多数无痛的淋巴瘤的缓解,治愈是罕见的,并且大多数患者最终复发,需要进一步的疗法。中度和高度淋巴瘤是更具入侵性的肿瘤,但是它们有更大的机会用化学疗法治愈。然而,这些患者中的大部分将复发,并且需要进一步的治疗。

[0143] B细胞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发性伯基特淋巴瘤)、皮肤B细胞淋巴瘤、皮肤边缘带淋巴瘤(MZL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)、弥漫性混合小细胞和大细胞淋巴瘤、弥漫性小卵裂细胞、弥漫性小淋巴细胞淋巴瘤、结外边缘带B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性小卵裂细胞(1级)、滤泡性混合小卵裂和大细胞(2级)、滤泡性大细胞(3级)、血管内大B细胞淋巴瘤、血管内淋巴瘤病、大细胞免疫母细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤(LCL)、成淋巴细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、免疫母细胞大细胞淋巴瘤、前体B-成淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、结外边缘带B细胞淋巴瘤-黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、结节边缘带B细胞淋巴瘤、脾边缘带B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴细胞淋巴瘤、多毛细胞白血病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤。另外的非霍奇金氏淋巴瘤被考虑在本发明的范围内,并且

对于本领域普通技术人员是明显的。

[0144] DLBCL

[0145] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗DLCBL的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性DLCBL的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0146] 如本文所用,术语"弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)"是指具有弥漫性生长模式和高中度增殖指数的生发中心B淋巴细胞的肿瘤。DLBCL代表所有淋巴瘤的大约30%,并且可以存在几种形态变体,包括中心母细胞、免疫母细胞、T细胞/组织细胞富集、间变性和浆母细胞亚型。遗传学检测显示有不同的DLBCL亚型。这些亚型似乎对于治疗具有不同的前景(预测)和响应。DLBCL可以影响任何年龄群,但是大多发生在老年人中(平均年龄是65岁上下)。

[0147] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤、经活化的B细胞样亚型(ABC-DLBCL)的方法,该方法包括:给予该个体从300mg/天至高达并包括1000mg/天的量的不可逆BTK抑制剂。弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)的ABC亚型被认为是起源于在细胞质分化期间停滞的后生发中心B细胞。DLBCL(ABC-DLBCL)的ABC亚型占到了总DLBCL诊断的大约30%。它被认为是DLBCL分子亚型中最不可治愈的并且,因此,与具有其他类型的DLCBL的个体相比,诊断为ABC-DLBCL的患者通常显示出显著降低的存活率。ABC-DLBCL最常见与使生发中心主要调控因子BCL6失调的染色体易位和使编码血浆细胞分化所需的转录阻遏蛋白的PRDM1基因失活的突变相关。

[0148] 在ABC-DLBCL的发病机制中特别相关的信号传导途径是由核因子(NF)-κB转录复合体介导的信号传导途径。该NF-κB家族包括5个成员(p50、p52、p65、c-rel和RelB),形成同-和异二聚体,并且作为转录因子来介导各种增殖、细胞凋亡、炎症和免疫应答,并且对正常B细胞发育和存活至关重要。NF-κB被真核细胞广泛用作控制细胞增殖和细胞存活的基因调节子。因此,许多不同类型的人类肿瘤具有错误调节的NF-κB:即NF-κB是组成性活性的。活性NF-κB打开保持细胞增殖的基因的表达,并且保护该细胞免受否则将通过细胞凋亡而死亡的病症。

[0149] ABC DLBCL对NF-kB的依赖性取决于包括CARD11、BCL10和MALT1(CBM复合体)的IkB激酶上游的信号传导途径。CBM途径的干扰消灭在ABC DLBCL细胞中的NF-kB信号传导,并且引起细胞凋亡。针对该NF-kB途径的组成性活性的分子基础是目前研究的主题,但是对ABC DLBCL基因组的一些体细胞改变明显地引起该途径。例如,DLBCL中的CARD11的卷曲螺旋结构域的体细胞突变使得该信号传导支架蛋白能够自发地使与MALT1和BCL10的蛋白质间相互作用来成核,导致IKK活性和NF-kB活化。B细胞受体信号传导途径的组成性活性已涉及具有野生型CARD11的ABC DLBCL中的NF-kB激活,并且这与B细胞受体亚基CD79A和CD79B的胞质尾区中的突变相关。信号传导衔接子MYD88中的致癌活化突变激活NF-kB并与B细胞受体信号传导协同维持ABC DLBCL细胞的存活。另外,在该NF-kB途径,A20中的负调节物的钝化突变,几乎专一地在ABC DLBCL中发生。

[0150] 事实上,最近在超过50%的ABC-DLBCL患者中鉴定到影响NF-κB信号传导途径的多种组分的遗传改变,其中这些损伤促进组成性NF-κB激活,从而促进淋巴瘤生长。这些包括

CARD11(约10％的病例),淋巴细胞特异性细胞质支架蛋白与MALT1和BCL10一起形成该BCR信号体的突变,其从抗原受体至NF-κB激活的下游介体传播信号。甚至更大部分的病例(约30％)携带双等位基因遗传损伤失活负性NF-κB调节剂A20。此外,已经在ABC-DLBCL肿瘤样品中观察到NF-κB靶基因的高水平表达。参见,例如,U.Klein等人,(2008),Nature Reviews Immunology[免疫学自然综述]8:22-23;R.E.Davis等人,(2001),Journal of Experimental Medicine[实验医学杂志]194:1861-1874;G.Lentz等人,(2008),Science[科学]319:1676-1679;M.Compagno等人,(2009),Nature[自然]459:712-721;以及L.Srinivasan等人,(2009),Cell[细胞]139:573-586)。

[0151] 该ABC亚型的DLBCL细胞,例如OCI-Ly10,具有慢性的活性BCR信号传导,并且对如本文所述的Btk抑制剂非常灵敏。本文所述的不可逆Btk抑制剂潜在地和不可逆地抑制OCI-Ly10(EC_{50}连续暴露＝10nM,EC_{50} 1小时脉冲＝50nM)的生长。另外,细胞凋亡的诱导,如由半胱天冬酶激活,膜联蛋白-V流式细胞术所示,并且在OCILy10中观察到在亚-G0部分的增加。灵敏细胞和抗性细胞两者在相似水平下表达Btk,并且如图所示使用荧光标记的亲和力探针,Btk的活性位点被抑制剂完全占据。显示OCI-Ly10细胞具有慢性的活性BCR信号传导至NF-kB,其被如本文所述的BTK抑制剂剂量依赖性地抑制。本文研究的细胞系中的Btk抑制剂的活性还通过以下表征:比较在具有和没有BCR刺激下的信号转导谱(Btk、PLCγ、ERK、NF-kB、AKT)、细胞因子分泌谱和mRNA表达谱,并且在这些谱中观察到显著的差异,该差异导致识别对Btk抑制剂治疗最敏感的患者群体的临床生物标记物。参见美国专利号7,711,492和Staudt等人,Nature[自然],第463卷,1月7日,2010,第88-92页,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0152] 滤泡性淋巴瘤

[0153] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗滤泡性淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性滤泡性淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0154] 如本文所用,术语“滤泡性淋巴瘤”是指非霍奇金氏淋巴瘤的若干类型中的任一种,其中这些淋巴瘤细胞簇生成结节或滤泡。使用术语滤泡性,因为细胞倾向于在淋巴结中以圆形或结节状形式生长。具有此淋巴瘤的人的平均年龄是约60岁。

[0155] CLL/SLL

[0156] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗CLL或SLL的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性CLL或SLL的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0157] 通常认为慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)是具有略微不同的表现的相同的疾病。其中癌性细胞聚集决定它是否被称为CLL或SLL。当发现癌细胞主要存在于淋巴结,淋巴系统的利马豆形结构(主要是在体内发现的微小血管的系统)时,称为SLL。SLL占到所有淋巴瘤的约5％至10％。当大多数的癌细胞位于血流和骨髓中时,称为

CLL。

[0158] CLL和SLL两者是生长缓慢的疾病,尽管CLL更加常见,倾向于生长更慢。以相同的方式处理CLL和SLL。它们通常不被认为可用标准治疗来治愈,但是取决于该疾病的阶段和生长速率,大多数患者寿命长于10年。偶尔随着时间的推移,这些缓慢生长的淋巴瘤可以转变为淋巴瘤的更具攻击性的类型。

[0159] 慢性淋巴样白血病(CLL)是白血病的最常见的类型。据估计,美国有100,760人带有CLL生活或正在从CLL缓解。新诊断出的患有CLL的大多数人(>75%)是超过50岁的。目前,CLL治疗的重点是控制疾病及其症状,而不是完全治愈。CLL通过化学疗法、放射疗法、生物疗法、或骨髓移植来治疗。症状有时通过外科治疗(脾切除术摘除增大的脾)或通过放射疗法("减瘤"肿胀的淋巴结)。尽管在大多数情况下CLL进展缓慢,它通常被认为是不能治愈的。某些CLL被分类为是高风险的。如本文所用,"高风险CLL"表示CLL的特征在于以下中的至少一种:1)17p13-;2)11q22-;3)非突变的IgVH连同ZAP-70+和/或CD38+;或4)三体性12。

[0160] CLL治疗通常在当患者的临床症状或血细胞计数表明该疾病已经进展到可以影响患者生活质量的程度时给予。

[0161] 小淋巴细胞性白血病(SLL)与同上所述的CLL非常相似,并且还是一种B细胞癌症。在SLL中,异常淋巴细胞主要影响淋巴结。然而,在CLL中,异常细胞主要影响血液和骨髓。在两种病症中脾可以被影响。SLL在非霍奇金氏淋巴瘤的所有病例中占到约25例中的1例。它可以在从年轻成年至老年的任何时间发生,但是在50岁以下是罕见的。SLL被认为是无痛的淋巴瘤。这表示该疾病进展非常缓慢,并且患者倾向于在诊断后存活多年。然而,大多数患者被诊断为疾病晚期,并且尽管SLL对各种化学疗法药物反应良好,但它通常被认为是不能治愈的。虽然一些癌症倾向于在一种性别或另一种性别中更频繁地发生,但是由于SLL导致的病例和死亡在男性和女性之间是平均分配的。诊断时的平均年龄为60岁。

[0162] 尽管SLL是无痛的,但它是持续性进展的。这种疾病的常见模式是对放射疗法和/或化学疗法具有疾病缓解期的高响应率之一。这在随后几个月或几年后不可避免的复发。再治疗导致再响应,但是该疾病将再次复发。这表示尽管SLL的短期预后是相当好的,但随着时间的推移,许多患者发展出复发性疾病的致命并发症。考虑到通常被诊断患有CLL和SLL的个体的年龄,本领域需要具有不妨碍患者生活质量的最小副作用的、简单且有效的对疾病进行治疗。本发明满足了本领域中的这种长期需要。

[0163] 套细胞淋巴瘤

[0164] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗套细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性套细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0165] 如本文所用,由于外套层内的CD5阳性抗原-初始前生发中心B细胞包围着正常的生发中心滤泡,术语"套细胞淋巴瘤"是指B细胞淋巴瘤的亚型。MCL细胞通常过度表达细胞周期蛋白D1,归因于在DNA中的t(11:14)染色体易位。更具体地,该易位是在t(11;14)(q13;q32)处。仅约5%的淋巴瘤是这种类型。该细胞是小到中等大小。男性是最常受影响的。患者的平均年龄是60岁出头。淋巴瘤通常在诊断时广泛分布,涉及淋巴结、骨髓,并且经常涉及

脾脏。套细胞淋巴瘤不是很快生长的淋巴瘤,但是很难治疗。

[0166] 边缘带B细胞淋巴瘤

[0167] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗边缘带B细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性边缘带B细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0168] 如本文所用,术语"边缘带B细胞淋巴瘤"是指一组涉及边缘带中淋巴组织的相关B细胞肿瘤,即滤泡性外套层外部的斑块区。边缘带淋巴瘤占到淋巴瘤的约5%至10%。在显微镜下,这些淋巴瘤中的细胞看起来很小。有3种主要类型的边缘带淋巴瘤,包括结外边缘带B细胞淋巴瘤、结节边缘带B细胞淋巴瘤、和脾边缘带淋巴瘤。

[0169] MALT

[0170] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗MALT的方法,该方法包括:给予该个体一定量的化合物1。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性MALT的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0171] 术语"黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤",如本文所用,是指边缘带淋巴瘤的结外表现。大多数MALT淋巴瘤是低度的,尽管少数患者最初表现为中级非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或从低度形式演变而来。大多数MALT淋巴瘤发生在胃中,并且大约70%的胃MALT淋巴瘤与幽门螺杆菌感染相关。已经鉴定出若干个细胞遗传学异常,其中最常见的是三体性3或t(11;18)。这些其他MALT淋巴瘤中的许多还与细菌或病毒感染相关。带有MALT淋巴瘤的患者的平均年龄是约60岁。

[0172] 结节边缘带B细胞淋巴瘤

[0173] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗结节边缘带B细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性结节边缘带B细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0174] 术语"结节边缘带B细胞淋巴瘤"是指主要在淋巴结中发现的无痛B细胞淋巴瘤。该疾病是罕见的,并且只占到所有非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)的1%。它最常于老年患者中被诊断出,其中女性比男性更易感。该疾病被分类为边缘带淋巴瘤,因为突变发生在B细胞的边缘带。由于被限制于淋巴结中,该疾病还被分类为结节。

[0175] 脾边缘带B细胞淋巴瘤

[0176] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗脾边缘带B细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性脾边缘带B细胞淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0177] 术语"脾边缘带B细胞淋巴瘤"是指并入世界卫生组织分类中的特异性的低度小B

细胞淋巴瘤。性状特征是脾肿大,具有绒毛形态的中度淋巴细胞增多,各种器官(特别是骨髓)参与的窦内模式,以及相对无痛的过程。在少数患者中观察到具有增加的芽殖形成和攻击性行为的肿瘤进展。分子和细胞遗传学研究已经显示,异质的结果可能是因为缺乏标准化的诊断标准。

[0178] 伯基特淋巴瘤

[0179] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗伯基特淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性伯基特淋巴瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0180] 术语“伯基特淋巴瘤”是指一种通常影响儿童的非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)类型。它是一种高度攻击性的B细胞淋巴瘤类型,通常开始于并涉及淋巴结以外的其他身体部位。尽管具有快速生长的性质,伯基特淋巴瘤通常可用现代强化疗法治愈。有两种广泛类型的伯基特淋巴瘤-散发性的和地方性种类:

[0181] 地方性伯基特淋巴瘤:该疾病涉及的儿童远多于成人,并且在95%的病例中与爱泼斯坦—巴尔病毒(EBV)感染相关。它主要发生在赤道非洲,其中约一半的儿童癌症是伯基特淋巴瘤。其特征是具有涉及颚骨的高几率,在散发性伯基特肿瘤中该独特的特征是罕见的。它还通常涉及腹部。

[0182] 散发性伯基特淋巴瘤:影响世界其他地方(包括欧洲和美洲)的伯基特淋巴瘤类型是散发性类型。在此同样地,它也是主要在儿童中发生的疾病。爱泼斯坦—巴尔病毒(EBV)之间的联系不如地方性种类那么强,虽然EBV感染的直接证据存在于五分之一的患者中。在超过90%的儿童中,不仅涉及淋巴结,腹部会受到显着的影响。在散发性种类中,骨髓的涉及更加普遍。

[0183] 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症

[0184] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0185] 术语“瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症”又称为淋巴浆细胞性淋巴瘤,是包括称为淋巴细胞的白细胞亚型的癌症。其特征在于终末分化的B淋巴细胞的不受控的克隆增殖。其特征还在于该淋巴瘤细胞产生称为免疫球蛋白M(IgM)的抗体。该IgM抗体在血液中大量循环,并且导致血液的液体部分变粘稠,像浆液。这可能导致流向许多器官的血量减少,这可能导致视力(因为在眼后部的血管中的不良循环)和由在大脑内的不良血流引起的神经学问题(例如,头痛、眩晕和混乱)。其他症状可以包括感觉疲劳和虚弱,以及倾向于容易出血。潜在的病因尚未完全了解,但已经鉴定出了许多的风险因素,包括在6号染色体上的基因座6p21.3。在具有自身抗体的自身免疫性疾病的个人病史的人中发展为WM的风险增加2至3倍,并且特别是增加与肝炎、人类免疫缺陷病毒、和立克次氏体病有关的风险。

[0186] 多发性骨髓瘤

[0187] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗骨髓瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性骨髓瘤的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0188] 多发性骨髓瘤,又称为MM、骨髓瘤、浆细胞性骨髓瘤,或卡勒氏病(奥托卡勒(Otto Kahler)之后),是称为血浆细胞的白细胞的一种癌症。在人类和其他脊椎动物中,为B细胞的一种类型的浆细胞是负责产生抗体的免疫系统中的关键部分。它们在骨髓中产生,并且通过淋巴系统转运。

[0189] 白血病

[0190] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗白血病的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含一定量的化合物1的组合物或片剂配制品。在某些实施例中,本文进一步披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗复发性或难治性白血病的方法,该方法包括:给予该个体本文所述的包含治疗有效量的化合物1的组合物或片剂配制品。

[0191] 白血病是血液或骨髓的一种癌症,其特征在于血液细胞,通常是白血球(白细胞)的异常增加。白血病是涵盖疾病谱的广义术语。第一种划分是其急性和慢性形式之间:(i)急性白血病的特征在于未成熟的血液细胞的快速增加。这种聚集使得骨髓不能产生健康的血液细胞。在急性白血病中需要立即治疗,因为恶性细胞的快速进展和积累,然后恶性细胞溢出到血流中并且扩散至身体的其他器官。急性形式的白血病在儿童中是最常见的白血病形式;(ii)慢性白血病的特征在于相对成熟但仍然异常的白细胞的过度积累。通常需要数月或数年进展,该细胞以比正常细胞高得多的速率产生,导致血液中有许多异常的白细胞。慢性白血病主要发生在老年人中,但理论上可以发生在任何年龄组。另外,该疾病的细分是根据受影响的血细胞种类。将该细分的白血病划分为淋巴母细胞性或淋巴细胞性白血病,以及髓样或髓细胞性白血病:(i)淋巴母细胞性或淋巴细胞性白血病,癌变发生在通常形成淋巴细胞的一种类型的骨髓细胞中,所述淋巴细胞是抗感染免疫系统细胞;(ii)髓样或髓细胞性白血病,癌变发生在通常形成红细胞、一些其他类型的白细胞和血小板的骨髓细胞类型中。

[0192] 在这些主要类别中,有若干个亚类,包括但不限于,急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病(前体B-ALL;也称为前体B-淋巴母细胞性白血病)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、和多毛细胞白血病(HCL)。因此,在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病(前体B-ALL;也称为前体B-淋巴母细胞性白血病)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML),或多毛细胞白血病(HCL)的方法,该方法包括:给予该个体一定量的化合物1。在一些实施例中,该白血病是复发性或难治性白血病。在一些实施例中,该白血病是复发性或难治性急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、复发性或难治性前体B细胞急性淋巴母细胞性白血病(前体B-ALL;也称为前体B-淋巴母细胞性白血病)、复发性或难治性急性髓细胞性白血病(AML)、复发性或难治性慢性髓细胞性白血病(CML)、或复发性或难治性多毛细胞白血病(HCL)。

[0193] 针对每个上述提及的病症的症状、诊断性测试、和预后测试是熟知的。参见,例如,“Harrison's Principles of Internal *Medicine*© [哈里森内科医学原理],”第16版,2004,麦格劳希尔文公司(The McGraw-Hill Companies,Inc.)Dey等人(2006),Cytojournal[细胞杂志]3(24),和“Revised European American Lymphoma[修订的欧洲美洲淋巴瘤]”分类系统(参见,例如,由美国国家癌症研究所维护的网站)。

[0194] 许多动物模型对于建立一系列治疗有效剂量的不可逆BTK抑制剂化合物(例如化合物1),用于治疗任何上述疾病是有用的。

[0195] 化合物1对上述任何一种疾病的治疗效能可以在治疗过程中优化。例如,正在治疗的受试者可以进行诊断评价,通过给予给定剂量的化合物1以将疾病症状或病理的缓解与体内Btk活性抑制的实现相关联。可以使用本领域熟知的细胞测试在存在或缺失不可逆BTK抑制剂的情况下测定Btk的在体内的活性。例如,因为经活化的Btk在酪氨酸223(Y223)和酪氨酸551(Y551)处被磷酸化,P-Y223或P-Y551-阳性细胞的磷酸特异性免疫细胞化学染色可以用于检测或量化Btk在细胞群体中的激活(例如,通过经染色的对未经染色的细胞的FACS分析)。参见,例如,Nisitani等人(1999),Proc.Natl.Acad.Sci,USA[美国科学院院刊]96:2221-2226。因此,给予受试者的Btk抑制剂化合物的量可以根据需要增加或减少,以维持用于治疗受试者疾病状态的Btk最佳抑制水平。

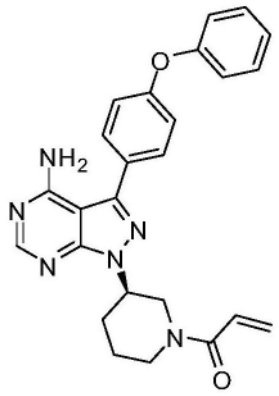
[0196] 化合物1可以不可逆地抑制Btk,并且可以用来治疗患有布鲁顿氏酪氨酸激酶依赖性或布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的病症或疾病(包括但不限于,癌症、自身免疫和其他炎性疾病)的哺乳动物。已经显示化合物1对如本文所述的各种疾病和病症是有疗效的。

[0197] 在一些实施例中,化合物1用于生产用于治疗任何前述病症(例如,自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性失调、B细胞增殖性失调或血栓栓塞性障碍)的药物。

[0198] 化合物1及其药学上可接受的盐

[0199] 本文所述的BTK抑制剂化合物(即,化合物1)对具有酪氨酸激酶的氨基酸序列位置上的半胱氨酸残基的Btk和激酶具有选择性,该酪氨酸激酶的氨基酸序列位置与在Btk上的半胱氨酸481的氨基酸序列位置是同源的。该BTK抑制剂化合物可以形成与Btk的Cys481的共价键(例如,通过迈克尔(Michael)反应)。

[0200] “化合物1”或“1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮”或“1-{(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[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-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-”或依鲁替尼或任何其他合适的名称指的是具有以下结构的化合物:

[0201] 

[0202] 由化合物1形成多种多样的药学上可接受的盐,并且包括:

[0203] -通过化合物1与有机酸反应形成的酸加成盐,该有机酸包括脂族单-或二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷双酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸、氨基酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等;

[0204] -通过化合物1与无机酸反应形成的酸加成盐,该无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等。

[0205] 关于化合物1的术语“药学上可接受的盐”是指化合物1的一种盐,其对所给予的哺乳动物不引起显著的刺激,并且基本上不消除化合物的生物学活性和性质。

[0206] 应当理解的是,对药学上可接受的盐的引用包括溶剂加成型(溶剂化物)。溶剂化物包含化学计量的或非化学计量的溶剂,并且在产物形成或用药学上可接受的溶剂分离过程中形成,该药学上可接受的溶剂例如水、乙醇、甲醇、甲基叔丁基醚(MTBE)、二异丙醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、异丙醇、甲基异丁基甲酮(MIBK)、甲乙酮(MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二噁烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈等。在一方面,溶剂化物的形成是使用但不限于,分类3中的一种或多种溶剂。溶剂的分类被定义于,例如,the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH)[针对供人类使用的药品注册需要的国际会议协调技术],“Impurities:Guidelines for Residual Solvents[杂质:对残留溶剂的指导]”,Q3C(R3),(2005年11月)。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物,或其药学上可接受的盐在如本文所述的方法期间合宜地制备或形成。在一些实施例中,化合物1的溶剂化物是无水的。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐以非溶剂化的形式存在。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐以非溶剂化的形式存在,并且是无水的。

[0207] 在又其他的实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐,以各种形式制备,包括但不限于,无定形相、结晶形式、碾磨形式和纳米颗粒形式。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐是无定形的。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐是无定形的和无水的。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐是结晶的。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐是结晶和无水的。

[0208] 在一些实施例中,化合物1是如美国专利号7,514,444中所概述的来制备。

[0209] 特定术语

[0210] 除非另外限定,否则本文所用的所有技术术语和科学术语均具有与所要求保护的主题所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。应理解,前述的概述以及以下的详细描述都只是示例性和说明性的,而不限制任何所要求保护的主题。在本申请中,除非另外特别说明,否则单数的使用包括复数。必须指出,除非上下文另外清楚地指明,否则如本说明书及所附权利要求书中所用,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数指示物。在该申请中,除非另外说明,否则使用的“或”表示“和/或”。此外,术语“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。

[0211] 本文所用的章节标题仅用于组织目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册以及论文)为任何目的而通过引用以其全文清楚地并入本文。

[0212] 术语“约”当在数值前使用时,表示该值可以在合理范围内变化,例如在所述值的±10%、±5%或±1%内变化。

[0213] 如本文所用,术语“包括”旨在意指该组合物和方法等,包括例举的元素,但不排除其他。“基本上由.....组成”当用于定义组合物和方法时,应表示排除对于预期用途的组合具有任何实质意义的其他元素,但不排除不实质影响该组合物或方法的特征的元素。“由.....组成”应表示排除非具体例举的元素。由这些过渡术语各自所界定的实施例在本发明的范围内。

[0214] 关于如本文所用的配制品、组合物或成分,术语“可接受的”或“药学上可接受的”表示对正在治疗的受试者的一般健康状况没有持续的不利影响,或不消除该化合物的生物学活性或性质,并且是相对无毒性的。

[0215] 如本文所用,术语“激动剂”是指一种化合物,该化合物的存在导致与由于蛋白质(例如像,Btk)的天然发生的配体的存在而产生的生物学活性相同的蛋白质的生物学活性。

[0216] 如本文所用,术语“部分激动剂”是指一种化合物,该化合物的存在导致与由于蛋白质的天然发生的配体的存在而产生的相同类型的蛋白质的生物学活性,但是该生物学活性是较低的幅度。

[0217] 如本文所用,术语“拮抗剂”是指一种化合物,该化合物的存在导致蛋白质生物学活性的幅度降低。在某些实施例中,拮抗剂的存在导致蛋白质(例如像,Btk)生物学活性的完全抑制。在某些实施例中,拮抗剂是抑制剂。

[0218] 如本文所用,通过给予具体的化合物或药物组合物来“缓解”具体疾病、失调或病症的症状是指任何因为给予该化合物或组合物或与该化合物或组合物的给予有关的任何严重程度的减轻、发病的推迟、进展的减速、或持续时间的缩短,无论是永久的还是暂时的,持久的还是短暂的。

[0219] “生物利用度”是指被递送到被研究的动物或人的大循环中的化合物1的剂量的百分比。当静脉内给予时,药物的总暴露($AUC_{(0-\infty)}$)通常被定义为100%生物可利用的(F%)。“口服生物利用度”是指与静脉内注射相比,该药物组合物被口服时,化合物1被吸收到大循环中的程度。

[0220] “血浆浓度”是指受试者血液的血浆成分中的化合物1的浓度。应该理解的是,由于关于代谢和/或与其他治疗剂的可能的相互作用的变异性,化合物1的血浆浓度可以在受试

者之间显著的变化。根据在本文披露的一个实施例,化合物1的血浆浓度可以在不同受试者之间变化。同样地,例如最大血浆浓度($C_{最大}$)或达到最大血浆浓度($T_{最大}$)的时间,或该血浆浓度时间曲线下总面积($AUC_{(0-\infty)}$)的值可以在不同受试者之间变化。由于这种变异性,构成化合物1的"治疗有效量"所需的量可以在不同受试者之间变化。

[0221] 如本文所用,术语"布鲁顿氏酪氨酸激酶,"是指来自智人的布鲁顿氏酪氨酸激酶,如披露于,例如,美国专利号6,326,469(基因库登录号NP_000052)。

[0222] 如本文所用,术语"共同给予"或类似术语意指涵盖将该选择的治疗剂给予单个的患者,并且旨在包括治疗方案,其中将该药剂通过在相同或不同的时间,以相同或不同的途径给予。

[0223] 如本文所用,术语"有效量"或"治疗有效量"是指所治疗疾病或病症的一种或多种症状得到某种程度缓解的试剂或化合物的充足给药量。结果可为征象、症状或疾病原因的减少和/或缓和,或者任何其他期望的生物系统变化。例如,针对治疗性用途的"有效量"是包括如本文所披露的化合物的组合物的量,该量需要提供疾病症状的临床显著降低而无过度的不良副作用。个案中的适当"有效"量可用例如剂量递增研究等技术确定。术语"治疗有效量"包括,例如,预防有效量。本文披露的化合物的"有效量"是达到没有过度的不良副作用的期望的药理作用或治疗改善的有效的量。应该理解的是,由于化合物1的代谢,受试者的年龄、体重、一般状况,所治疗的病症,治疗的疾病的严重程度,以及处方医师的判断的变化,"有效量"或"治疗有效量"可以在不同受试者之间变化。仅作为实例,治疗有效量可以通过常规实验来确定,包括但不限于剂量递增临床试验。

[0224] 术语"增强(enhance)"或"增强了(enhancing)"表示增高或延长期望效果的效力或持续时间。作为实例,"增强了"治疗剂的效果是指增高或延长在疾病、失调或病症治疗期间,治疗剂的效果在效力或持续时间方面的能力。如本文所用,"增强有效量"是指足以增强治疗剂在治疗疾病、失调或病症中的效果的量。当在患者中使用时,对于该用途的有效的量将取决于疾病、失调或病症的严重性和病程,先前的疗法,患者的健康状况和对药物的响应,以及治疗医师的判断。

[0225] 如本文所用,激酶的术语"抑制(inhibit)"、"抑制了(inhibiting)",或"抑制剂(inhibitor)"是指磷酸转移酶活性的酶的抑制。

[0226] 如本文所用,术语"不可逆抑制剂"是指在与靶蛋白(例如,激酶)接触时,引起与蛋白质或在蛋白质内形成新的共价键的化合物,由此尽管随后存在或不存在不可逆抑制剂,一种或多种靶蛋白的生物学活性(例如,磷酸转移酶活性)被减小或消除。

[0227] 如本文所用,术语"不可逆BTK抑制剂"是指可以与Btk的氨基酸残基形成共价键的Btk的抑制剂。在一个实施例中,Btk的不可逆抑制剂可以与Btk的Cys残基形成共价键;在具体的实施例中,该不可逆抑制剂可以与Btk的Cys 481残基(或其同源物)或另一种酪氨酸激酶的同源对应位置处的半胱氨酸残基形成共价键。

[0228] 如本文所用,术语"调节"表示直接或间接地与靶标相互作用,以改变该靶标的活性,包括(仅作为实例)增强靶标的活性,抑制靶标的活性,限制靶标的活性,或延长靶标的活性。

[0229] 如本文所用,术语"调节剂"是指改变分子活性的化合物。例如,与不存在调节剂时的活性的幅度相比,调节剂可以引起分子的某种活性幅度的增加或减少。在某些实施例中,

调节剂是抑制剂,其减少分子的一种或多种活性的幅度。在某些实施例中,抑制剂完全地抑制分子的一种或多种活性。在某些实施例中,调节剂是激活剂,其增加分子的至少一种活性的幅度。在某些实施例中,调节剂的存在导致在调节剂缺失时不会发生的活性。

[0230] 如本文所用,术语“预防有效量,”是指应用至患者,所治疗的疾病、病症或失调的一种或多种症状得到某种程度的缓解的组合物的量。在这样的预防性应用中,这样的量可以取决于患者的健康状况,体重等。通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)来确定的此预防有效量被认为是本领域技术人员熟知的。

[0231] 如本文所用,术语“个体”、“受试者”或“患者”是指作为治疗、观察或实验对象的动物。仅作为实例,受试者可以是,但不限于哺乳动物(包括但不限于人)。

[0232] 如本文所用,术语“湿法制粒”是指使用制粒液体(水、有机溶剂,或溶液)进行的颗粒的配制。

[0233] 如果/如本文所用,术语“干法制粒”是指不使用制粒液体(水、有机溶剂、或溶液)进行的颗粒的配制。

[0234] 如本文所用,术语“高载固体片剂配制品”是指每片剂中包括至少60%w/w的依鲁替尼的固体片剂配制品。

[0235] 如本文所用,IC_{50}是指在测量这种响应的测定中,达到50%最大反应抑制(例如,Btk的抑制)的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0236] 如本文所用,EC_{50}是指特定测试化合物的剂量、浓度或量,其引发由特定测试化合物诱导、引发或加强的特定响应在50%最大表达时的剂量依赖性反应。

[0237] 药物组合物/配制品

[0238] 如本文所用,药物组合物或药物配制品是指化合物1与其他化学组分(例如,载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、和/或赋形剂)的混合物。该药物组合物帮助将该化合物给予哺乳动物。化合物可以单独使用,或与作为混合物组分的一种或多种治疗剂组合使用。

[0239] 如本文所用,术语“药物组合”表示来自多于一种活性成分的混合或组合的产物,并且包括活性成分的固定的和非固定的组合。术语“固定的组合”表示将活性成分,例如,化合物1和共组合剂二者以单一实体或剂量的形式同时给予患者。术语“非固定的组合”表示将活性成分,例如,化合物1和共组合剂以独立的实体,同时、同步或依次给予患者,没有具体间隔时间限制,其中这样的给予在该患者体内提供了这两种化合物的有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如,给予三种或更多种活性成分。

[0240] 在一些实施例中,将结晶化合物1掺入药物组合物,以提供固体口服剂型,例如粉剂、速释配制品、控释配制品、速溶配制品、片剂、胶囊、丸剂、缓释配制品、延长释放配制品、脉冲式释放配制品、多颗粒剂配制品,以及混合的速释和控释配制品。

[0241] 在一些实施例中,该稀释剂选自以下组,该组由以下组成:乳糖、蔗糖(例如,Dipac®)、右旋糖、葡萄糖结合剂、麦芽糖糊精、甘露醇、木糖醇(例如,Xylitab®)、山梨糖醇、环糊精、磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉、纤维素、微晶纤维素(例如,Avicel®)、微纤维素、以及滑石。

[0242] 在一方面,依鲁替尼的高载配制品可以是有利的,因为其将允许每剂量给予一个

片剂。目前,在临床上依鲁替尼以420mg或560mg(可以口服给予三个或四个胶囊(每胶囊包括140mg依鲁替尼))的剂量使用,并且因此高载片剂配制品将是有益的。然而,当给予时,相比胶囊配制品,满足药学上可接受的特性,例如合适的压缩性、成形性、颗粒流动性、颗粒密度、制造过程中的完整性、运送和储存、适当的硬度、稳定性、可吞咽性和崩解特性的高载片剂配制品是很难制备的,这是由于可以用于调整该片剂特性的赋形剂的受限制的数量/量。此外,与胶囊配制品相比,片剂配制品倾向于具有较低的$C_{最大}$,这是由于其在给药后的崩解和吸收过程,特别是对于具有非常低的水溶性的依鲁替尼而言。具有挑战性的是制备具有药学上可接受的特性和期望的PK特性(例如高的、可比性的或足够的$C_{最大}$)的依鲁替尼的高载片剂配制品。

[0243] 关于可吞咽性,是本发明的一个优势,该药物组合物(例如,高载药物片剂配制品)具有良好的可吞咽性(例如,也在年老患者中),尽管事实是实际的活性成分(依鲁替尼)更高(例如,420mg或560mg,相比于目前FDA批准的140mg的胶囊产品)。其原因可能与该药物配制品(例如,高载片剂)的大小/尺寸相关,当与已知的140mg胶囊产品相比时,其可以是相当的(或有利的)。例如,在一方面,片剂配制品可以具有某种尺寸。在考虑尺寸时,目前美国FDA批准的胶囊具有约21.7mm的长度和约7.6mm的厚度。考虑到其圆柱体形状,胶囊的厚度是均匀的。然而,考虑到非圆柱体形状,其中给出了片剂的宽度和厚度。相反,片剂的形状是长椭圆形或拉长的矩形(或甚至椭圆形,或如果尺寸允许,例如如果周长小于15mm,例如小于10mm,则为圆形),因此具有以下尺寸:

[0244] 长度(是最大尺寸;其是长椭圆形/拉长的矩形表面的一端到另一端之间的最长距离的测量,条件是该距离平行于所述长椭圆形/拉长的矩形表面的最长直边;其也可以被称为沿着纵向轴线的最长距离);

[0245] 宽度(其是垂直于长椭圆形/矩形表面的长度并且与所述表面处于同一平面中的最大距离的测量);和

[0246] 厚度(其与片剂的"深度"类似,并且是从片剂的顶端到底端的最大距离,垂直于长度和宽度,并且延伸出长椭圆形/拉长的矩形表面的平面)。

[0247] 因此,出于本文的目的(并且除非另外指定),长椭圆形涵盖拉长的矩形形状、椭圆形、和(当长度/宽度基本相同时)圆形。然而,在一些实施例中,例如,对于包含大于140mg剂量的依鲁替尼的配制品,在一方面,片剂配制品的形状不是圆形(这可能是清楚的,例如,当在下文描述的实例中将长度/宽度给出不同的尺寸时)。

[0248] 在一方面,提供了如本文所述的片剂配制品,并且这些片剂配制品具有如下尺寸:

[0249] (i)包含140mg依鲁替尼,并且其中长度小于10mm(例如,在5mm和10mm之间,例如在8mm和10mm之间,例如约9mm),宽度小于10mm(例如,在5mm和10mm之间,如在8mm和10mm之间,例如约9mm),并且厚度小于5mm(例如,在3mm和5mm之间,如约4mm或约4.5mm);在一方面,这样的实施例可以具有使得长度和宽度基本相同的尺寸,因此形成圆形,但是同样这种片剂形状可以是拉长的矩形或椭圆形;

[0250] (ii)包含280mg依鲁替尼,并且其中长度小于20mm(例如,在10mm和20mm之间,例如在12mm和20mm之间,例如约15mm),宽度小于10mm(例如,在5mm和10mm之间,如在8mm和10mm之间,例如约7mm),并且厚度小于7mm(例如,在4mm和7mm之间,如约5mm或约5.5mm);在一方面,这样的实施例可以是拉长的矩形或椭圆形(但是,在一方面不是圆形);

[0251] (iii)包含420mg依鲁替尼,并且其中长度小于20mm(例如,在10mm和20mm之间,例如在15mm和20mm之间,例如约17mm或17.5mm),宽度小于10mm(例如,在5mm和10mm之间,如在8mm和10mm之间,例如约7mm或7.5mm),并且厚度小于8mm(例如,在4mm和8mm之间,如约6mm或约6.5mm);在一方面,这样的实施例可以是拉长的矩形或椭圆形(但是,在一方面不是圆形);

[0252] (iv)其中长度小于20mm或21mm(例如,在12mm和21mm之间,如在14mm和21mm之间或在16mm和20mm之间,例如约19mm),宽度小于10mm(例如,在6mm和10mm之间,如在7mm和9mm之间,例如约8mm),并且厚度小于9mm(例如,在5mm和9mm之间,如约7mm或约7.5mm);在一方面,具有这样的尺寸的配制品包含560mg依鲁替尼;在一方面,这样的尺寸可以是拉长的矩形或椭圆形(但是,在一方面不是圆形);

[0253] (v)其中长度小于25mm(例如,在12mm和25mm之间,如在14mm和25mm之间或在16mm和24mm之间或在18mm和23mm之间,例如约19mm、约21mm、或约22mm),宽度小于12mm(例如,在7mm和12mm之间,如在8mm和11mm之间,例如约8mm、约10mm、或约10.5mm),并且厚度小于9mm(例如,在5mm和9mm之间,如约6mm或约6.5mm);在一方面,具有这样的尺寸的配制品包含560mg依鲁替尼、700mg依鲁替尼、或840mg依鲁替尼;在一方面,这样的尺寸可以是拉长的矩形或椭圆形(但是,在一方面不是圆形)。

[0254] 具有尺寸的具体片剂配制品可以被描述于本文中(例如,在下文的实例中)。

[0255] 考虑到总的片剂重量,特别是对于高载剂量,就可吞咽性而言,片剂具有相对较小或有利的尺寸/大小是一个优势。

[0256] 在一方面,片剂的总重量是约800mg(例如,针对560mg依鲁替尼剂量)的量。在其他方面,片剂(无包衣)的总核心重量可以是:在约350mg和450mg之间(例如,针对280mg依鲁替尼剂量);在约550mg和650mg之间(例如,针对420mg依鲁替尼剂量):在约700mg和900mg之间(例如,针对560mg依鲁替尼剂量);和/或在约1100mg和1300mg之间(例如,针对840mg依鲁替尼剂量)。

[0257] 本发明的目的是提供具有足够生物利用度(例如,与已经被FDA批准的胶囊相比有利的生物利用度)的配制品。因此,在一方面,提供了配制品,其中:

[0258] -$C_{最大}$的GMR(几何平均比率)在从75%至92%的范围内(例如,80%至85%);

[0259] -$AUC_{最后}$的GMR在从85%至110%的范围内(例如,从85%至100%,或85%至95%);和/或

[0260] -$AUC_{无穷大}$(或AUC_{∞})的GMR在从80%至105%的范围内(例如,从95%至105%)。

[0261] 关于暴露的这样的特征可以是本文披露的任何实施例的一部分。

[0262] 在一些实施例中,该崩解剂选自下组,该组由以下组成:天然淀粉、预胶化淀粉、淀粉钠、甲基结晶纤维素、甲基纤维素(例如,Methocel®)、交联甲羧纤维素、交联甲羧纤维素钠、交联的羧甲基纤维素钠、交联的羧甲基纤维素、交联的交联甲羧纤维素、交联淀粉(例如,淀粉乙醇酸钠)、交联的聚合物(例如,交聚维酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮)、藻酸钠、粘土、以及树胶。

[0263] 在一些实施例中,该粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮(例如,PVP K15、PVP K19、PVP K25、PVP K30、聚维酮®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10、和聚维酮®K-12)。

[0264] 在一些实施例中,该表面活性剂是十二烷基硫酸钠。

[0265] 在一些实施例中,该润滑剂是硬脂酸镁。

[0266] 此外,如本文所述的药物组合物(其包括化合物1)可以配置成任何合适的剂型,包括但不限于,固体口服剂型、控释配制品、速溶配制品、泡腾配制品、片剂、粉剂、丸剂、胶囊、缓释配制品、延长释放配制品、脉冲式释放配制品、多颗粒剂配制品、以及混合的速释和控释配制品。

[0267] 在一些实施例中,本文披露的该固体剂型可以是片剂的形式,其包括悬浮液片剂、速溶片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂、或囊片。在其他实施例中,该药物配制品是处于粉剂的形式。在又其他实施例中,该药物配制品是处于片剂的形式,包括但不限于速溶片剂。此外,本文所述的药物配制品可以如单个胶囊或以多个胶囊剂型给予。在一些实施例中,将该药物配制品以两个、或三个、或四个片剂给予。

[0268] 在一些实施例中,本文所述的组合物是通过将化合物1的微粒与一种或多种药物赋形剂混合,以形成散装共混组合物。当称这些散装共混组合物为均质的时,意指化合物1的微粒均匀分散于整个组合物中,使得该组合物可以易于再细分为同样有效的单位剂型(例如,片剂、丸剂、和胶囊)。个体单位剂量还可以包括薄膜包衣,其在口服摄入或与稀释剂接触时分解。

[0269] 本文所述的药物组合物或配制品可以进一步包括调味剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂、防腐剂、或其一种或多种组合。在又其他方面,使用标准的包衣程序,例如描述于Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿氏药物科学],第20版(2000)中的那些,将提供的薄膜包衣包围在化合物1的配制品周围。在一个实施例中,将化合物1的一些或所有的微粒进行包衣。在另一个实施例中,将化合物1的一些或所有的微粒微胶囊化。在又另一个实施例中,化合物1的微粒是不被微胶囊化的,并且是未包衣的。

[0270] 在本文所述的组合物或配制品中使用的合适的抗氧化剂包括,例如像,丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、和生育酚。

[0271] 应当理解,在如本文所述的固体剂型中使用的添加剂之间存在相当大的重叠。因此,上述列出的添加剂应仅视为示例性和非限制性的、可以是包括在本文所述的组合物或配制品中的添加剂类型。这些添加剂的量可以由本领域技术人员根据期望的特定特性而容易地确定。

[0272] 压制片是通过压缩上文所述的配制品的散装共混物制备的固体剂型。在不同的实施例中,被设计为溶解于口中的压制片将包括一种或多种调味剂。在其他实施例中,该压制片将包括薄膜包裹的最终的压制片。在一些实施例中,该薄膜包衣可以提供来自配制品的缓释的化合物1。在其他实施例中,该薄膜包衣有助于患者顺应性(例如,Opadry®包衣或糖衣)。包括Opadry®的薄膜包衣典型地介于该片剂重量的从约1%至约3%之间。在其他实施例中,该压制片包括一种或多种赋形剂。

[0273] 在一些实施例中,本文所述的组合物或配制品可以配制成肠溶衣缓释口服剂型,即,如本文所述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶包衣来影响在胃肠道的小肠中的释放。该肠溶衣剂型可以是含有活性成分和/或其他组合物组分的颗粒、粉剂、球粒、珠粒或微粒(其本身是包衣或未包衣的)的压制或模制或挤出的片剂/模具(包衣或未包衣)。该肠溶

包衣口服剂型可以是包含固体载体或组合物的球粒、珠粒或颗粒(其本身是包衣或未包衣的)的胶囊(包衣或未包衣)。

[0274] 如本文所用,术语“缓释”是指递送,使得可以在肠道更末端的一些通常可预测的位置完成释放,如果没有延迟释放改变,则该释放在这些位置之前就已经完成。在一些实施例中,针对延缓释放的方法是包衣。任何包衣应当施加足够的厚度,使得整个包衣在pH低于约5时在胃肠液中不溶解,但在pH约5及以上时溶解。所预期的是,任何表现出pH依赖性溶解谱的阴离子聚合物可以用作在本文所述的方法和组合物中的肠溶包衣,以实现递送至下胃肠道。在一些实施例中,本文所述的聚合物是阴离子羧基聚合物。在其他实施例中,该聚合物及其相容性混合物、和它们的一些特性包括但不限于:

[0275] 虫胶,也称为纯化的虫漆,从昆虫的树脂分泌物而获得的精炼的产物。这种包衣溶解于pH>7的介质中;

[0276] 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能(主要是它们在生物流体中的溶解度)可以基于取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯铵共聚物。尤特奇(Eudragit)系列E、L、S、RL、RS和NE(Rohm Pharma公司)作为溶解于有机溶剂、水分散体,或干制粉剂是可用的。尤特奇系列RL、NE、和RS在胃肠道中是不溶解的,但是是可渗透的,并且主要针对结肠的靶向来使用。尤特奇系列E于胃中溶解。尤特奇系列L、L-30D和S在胃中是不溶解的,并且于肠中溶解;

[0277] 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物地实例是:乙基纤维素;纤维素的部分乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。性能可以根据取代的程度和类型而变化。邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)溶解于pH>6。Aquateric(FMC)是基于水的系统,并且是具有<1μm的微粒的喷雾干燥的CAP假乳胶。在Aquateric中的其他组分可以包括普流尼克、吐温、和乙酰化的单酰甘油。其他合适的纤维素衍生物包括:乙酸偏苯三酸纤维素(Eastman);甲基纤维素(Pharmacoat,美多秀);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCS);以及乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(例如,AQOAT(Shin Etsu))。性能可以根据取代的程度和类型而变化。例如,HPMCP(例如,HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F)级是适合的。性能可以根据取代的程度和类型而变化。例如,羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸盐的适合的级包括但不限于AS-LG(LF)(其在pH 5下溶解)、AS-MG(MF)(其在pH 5.5下溶解)以及AS-HG(HF)(其在较高pH下溶解)。将这些聚合物以针对水性分散剂的颗粒剂或细粉剂提供;聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸盐(PVAP)。PVAP溶解于pH>5,并且它对水蒸气和胃液的可渗透更小。

[0278] 在一些实施例中,该包衣可以,并且通常确实含有增塑剂和可能的其他包衣赋形剂,例如本领域公知的着色剂、滑石、和/或硬脂酸镁。合适的增塑剂包括:柠檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋汀(三乙酸甘油酯)、乙酰柠檬酸三乙酯(Citroflec A2)、卡波蜡(Carbowax)400(聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化的单酰甘油、甘油、脂肪酸酯、丙二醇、和邻苯二甲酸二丁酯。特别地,阴离子羧基丙烯酸聚合物通常将包含以重量计10%-25%的增塑剂,尤其是二丁基邻苯二甲酸盐、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三醋汀。常规的包衣技术例如喷雾或锅包衣被用于施加包衣。包衣厚度必须足以确保该口服剂型保持完整,直到达到在肠道中局部递送的期望位置。

[0279] 除了增塑剂,可以将着色剂、防黏剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如,棕榈蜡(carnuba wax)或PEG)添加至包衣,以溶解或分散该包衣材料,并且改善包衣性能和包衣产

物。

[0280] 在其他实施例中,本文所述的配制品(包括化合物1)使用脉冲式剂型来递送。脉冲式剂型能够在受控迟延时间之后的预定时间点或在特定部位处提供一个或多个立即释放的脉冲。本领域普通技术人员已知许多其他类型的控释系统并且适合与如本文所述的配制品一起使用。此类递送系统的实例包括,例如,基于聚合物的系统,例如聚乳酸和聚乙醇酸,聚酐和聚己内酯;多孔基质,为脂质的基于非聚合物的系统,包括固醇,例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪,例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣,生物易蚀的剂型,使用常规粘合剂的压制片等。参见,例如,Liberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型],第2版,第1卷,第209-214页(1990);Singh等人,Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,[制剂技术百科全书],第2版,第751-753页(2002);美国专利号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,其各自通过引用并入本文。

[0281] 在一些实施例中,提供了药物配制品,包括用于口服给予受试者的化合物1的微粒和至少一种分散剂或助悬剂。该配制品可以是用于悬浮的粉剂和/或颗粒,并且在与水混合时,获得基本均匀的悬浮液。

[0282] 应当理解,如本文所述的水性分散剂或悬浮液中使用的上述列出的添加剂之间存在重叠,因为给定的添加剂通常由本领域不同从业者进行不同地分类,或通常用于若干不同功能中的任何一种。因此,上述列出的添加剂应仅视为示例性和非限制性的、可以是包括在本文所述的配制品中的添加剂类型。这些添加剂的量可以由本领域技术人员根据期望的特定特性而容易地确定。

[0283] 剂量给药和治疗方案

[0284] 在一些实施例中,给予哺乳动物的化合物1的量是从300mg/天至高达并包括1000mg/天。在一些实施例中,给予哺乳动物的化合物1的量是从420mg/天至高达并包括840mg/天。在一些实施例中,给予哺乳动物的化合物1的量是约420mg/天、约560mg/天、或约840mg/天。在一些实施例中,给予哺乳动物的化合物1的量是约420mg/天。在一些实施例中,给予哺乳动物的化合物1的量是约560mg/天。在一些实施例中,化合物1的AUC_{0-24}是介于约150和约3500ng*h/mL之间。在一些实施例中,化合物1的AUC_{0-24}是介于约500和约1100ng*h/mL之间。在一些实施例中,化合物1是口服给予的。在一些实施例中,化合物1是每天一次、两次、或三次给予。在一些实施例中,化合物1是每天给予的。在一些实施例中,化合物1是每天一次给予的。在一些实施例中,化合物1是每隔一天给予的。在一些实施例中,该化合物1是一种维持疗法。

[0285] 化合物1可以用于制备用于抑制Btk或其同源物,或用于治疗至少部分地受益于Btk或其同源物的抑制(包括所诊断的带有恶性血液病的受试者)的疾病或病症的药物。另外,一种用于在需要此类治疗的受试者中治疗本文所述的任何疾病或病症的方法包括将包含化合物1、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N氧化物、药学上的活性代谢物、药学上可接受的前药、或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物以治疗有效量给予所述受试者。

[0286] 包含化合物1的组合物可以出于预防性、治疗性、或维持性治疗给予。在一些实施

例中,针对治疗应用,给予包含化合物1的组合物(例如,给予至诊断出带有恶性血液病的受试者)。在一些实施例中,针对治疗应用,给予包含化合物1的组合物(例如,给予至易感的或否则处于发展成恶性血液病的危险中的受试者)。在一些实施例中,将包含化合物1的组合物作为维持疗法给予处于缓解期的患者。

[0287] 化合物1的量将取决于用途(例如,治疗、预防、或维持)。化合物1的量将取决于疾病或病症的严重性和病程、先前的疗法、患者的健康状况、体重、和对药物的响应、以及治疗医师的判断。通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)来确定的此治疗有效量被认为是本领域技术人员熟知的。在一些实施例中,化合物1的量是从300mg/天至高达并包括1000mg/天。在一些实施例中,化合物1的量是从420mg/天至高达并包括840mg/天。在一些实施例中,化合物1的量是从400mg/天至高达并包括860mg/天。在一些实施例中,化合物1的量是约360mg/天。在一些实施例中,化合物1的量是约420mg/天。在一些实施例中,化合物1的量是约560mg/天。在一些实施例中,化合物1的量是约840mg/天。在一些实施例中,化合物1的量是从2mg/kg/天至高达并包括13mg/kg/天。在一些实施例中,化合物1的量是从2.5mg/kg/天至高达并包括8mg/kg/天。在一些实施例中,化合物1的量是从2.5mg/kg/天至高达并包括6mg/kg/天。在一些实施例中,化合物1的量是从2.5mg/kg/天至高达并包括4mg/kg/天。在一些实施例中,化合物1的量是约2.5mg/kg/天。在一些实施例中,化合物1的量是约8mg/kg/天。

[0288] 在一些实施例中,本文所述的药物组合物包含约140mg的化合物1。在一些实施例中,制备包含约140mg的化合物1的片剂配制品。在一些实施例中,每天给予2、3、4、或5个片剂配制品。在一些实施例中,每天给予3或4个胶囊。在一些实施例中,片剂是每天一次给予的。在一些实施例中,胶囊是每天一次给予的。在其他实施例中,片剂是一天多次给予的。

[0289] 在一些实施例中,化合物1是每天给予的。在一些实施例中,化合物1是每隔一天给予的。

[0290] 在一些实施例中,化合物1是每天一次给予的。在一些实施例中,化合物1是每天两次给予的。在一些实施例中,化合物1是每天三次给予的。在一些实施例中,化合物1是每天四次给予的。

[0291] 在一些实施例中,给予化合物1直到疾病进展、不可接受的毒性、或个体选择为止。在一些实施例中,每天给予化合物1直到疾病进展、不可接受的毒性、或个体选择为止。在一些实施例中,每隔一天给予化合物1直到疾病进展、不可接受的毒性、或个体选择为止。

[0292] 在其中根据医生的判定,患者状况确实改善的情况下,可以连续给予该化合物;可替代地,正在被给予的药物的剂量可以暂时减少或在一定时间长度内暂时暂停给予(例如“停药期(drug holiday)”)。停药期的长度可以在2天和1年之间变化,包括(仅作为实例)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。停药期期间的剂量减少可以是从10%-100%,包括(仅作为实例)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或100%。

[0293] 一旦患者状况发生改善,必要时给予维持剂量。随后,给药的剂量或频率或两者可随症状而变化减少至一定水平,该水平下改善的疾病、失调或病症能得以维持。然而,基于任何症状的复发,患者可能需要长期的间歇治疗。

[0294] 与这样的量相对应的给定药剂的量将根据例如特定化合物、疾病的严重性、需要治疗的受试者或宿主的特性(例如,体重)等因素而变化,但是仍然能以本领域已知的方式根据该病例的具体情况(包括,例如正在给予的具体药剂、给予途径、和正在被治疗的受试者或宿主)进行常规地确定。然而,通常,成人治疗所使用剂量将典型地是在每天0.02-5000mg,或每天从约1-1500mg的范围内。该期望的剂量可以方便地以单次剂量或者以同时(或经一短时段)或以适当的间隔给予的分开剂量呈现,例如以每天两个、三个、四个或更多个子剂量给予。

[0295] 本文所述的药物组合物或配制品是可以针对精确剂量单次给予的合适的单位剂型。在单位剂型中,将该配制品分成含有适量数量的一种或多种化合物的单位剂量。该单位剂量可以是处于含有离散量的配制品的包装形式。非限制性实例是包装在小瓶或安瓿中的片剂或胶囊、以及粉剂。水性悬浮液组合物可以包装于单次剂量的不能再封闭的容器。可替代地,可以使用多剂量的可再封闭的容器,在这种情况下,在组合物中通常包含防腐剂。在一些实施例中,每个单位剂型包含140mg的化合物1。在一些实施例中,每天给予个体1个单位剂型。在一些实施例中,每天给予个体2个单位剂型。在一些实施例中,每天给予个体3个单位剂型。在一些实施例中,每天给予个体4个单位剂型。

[0296] 上述范围仅仅是暗示性的,因为关于单个治疗方案的变量的数量庞大,并且来自这些推荐值的相当大的偏差并不罕见。这样的剂量可以根据许多的变量而改变,不限于所使用的该化合物的活性、待治疗的疾病或病症、给予模式、个体受试者的需求、正在治疗的疾病或病症的严重性,以及执业医师的判断。

[0297] 可以通过细胞培养或实验动物的标准药物程序来确定此类治疗方案的毒性和治疗效能,包括但不限于LD_{50}(50%的群体致死的剂量)和ED_{50}(在50%的群体中治疗有效的剂量)的确定。在毒性和治疗效果之间的剂量比为治疗指数,它可以表示为LD_{50}和ED_{50}之间的比率。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养测定和动物研究中获得的数据可以用于配制用于人的剂量范围。此类化合物的剂量优选在包括ED_{50}和最小毒性的循环浓度范围内。该剂量可以在这个范围之内变化,其取决于所使用的剂型和利用的给予途径。

[0298] 组合疗法

[0299] 在某些情况下,适合将化合物1与其他治疗剂组合给予。

[0300] 在一个实施例中,本文所述的组合物和方法还与其他治疗剂联合使用,该治疗剂根据其正在治疗的病症的特定有用性而选择。通常,本文所述的组合物和在应用组合疗法的实施例中的其他药剂没有必要以相同的药物组合物来给予,并且因为不同的物理和化学性质,通过不同途径来给予。在一个实施例中,首次给药是根据已建立的方案来进行,然后是基于观察到的效果、剂量、给药模式和给药次数做进一步的修改。

[0301] 在不同的实施例中,将该化合物同步地(例如,同时地、基本上同时地或在相同治疗方案内)或依次地给予,其取决于该患者的疾病、病症的特性,以及使用的化合物的实际选择。在某些实施例中,在治疗方案期间基于对所治疗的疾病和患者的病症的评价确定给予次序和每种治疗剂的重复施用次数。

[0302] 对于如本文所述的组合疗法,共同给予的化合物的剂量的变化取决于所用的共同药物的类型、所使用的具体药物、正在治疗的疾病或病症等。

[0303] 此类组合的单个化合物在单独的或组合的药物配制品中依次或同时给予。在一个

实施例中,单个化合物将以组合的药物配制品同时地给予。本领域的技术人员将理解已知治疗剂的合适的剂量。

[0304] 本文提及的组合方便地以药物组合物与药学上可接受的一种或多种稀释剂或载体一起使用。

[0305] 在某些实施例中,本文披露了一种用于在对其有需要的个体中治疗癌症的方法,该方法包括:给予该个体一定量的化合物1。在一些实施例中,该方法进一步包括给予第二种癌症治疗方案。

[0306] 在一些实施例中,在第二种癌症治疗方案之前给予BTK抑制剂减少了对第二种癌症治疗方案的免疫介导的反应。在一些实施例中,在奥法木单抗之前给予化合物1减少了对奥法木单抗的免疫介导的反应。

[0307] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括化学治疗剂、类固醇、免疫治疗剂、靶向疗法、或其组合。在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括B细胞受体途径抑制剂。在一些实施例中,该B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLCγ抑制剂、PKCβ抑制剂、或其组合。在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括抗体、B细胞受体信号传导抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、免疫化学疗法、放射免疫治疗、DNA损伤剂、蛋白酶体抑制剂、Cyp3A4抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒末端转移酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、或其组合。

[0308] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、阿霉素、美沙拉秦、沙利度胺、来那度胺、坦罗莫司、依维莫司、氟达拉滨、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、利妥昔单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮生长抑素、EPOCH-R、DA-EPOCH-R、利福平、塞利耐克斯(selinexor)、吉西他滨、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、卡莫司汀、阿糖胞苷、美法仑、乌妥昔单抗(ublituximab)、帕博西尼、ACP-196(Acerta制药公司BV)、TGR-1202(TG治疗公司)、TEDDI、TEDD从、MEDI4736(阿斯利康公司)、ABT-0199(艾伯维公司)、CC-122(新基医药公司)、LD-AraC、酮康唑、依托泊苷、卡铂、莫西沙星、亚叶酸(citrovorum)、氨甲蝶呤、非格司亭、美司钠、长春新碱、环磷酰胺、红霉素、伏立康唑、纳武单抗、或其组合。

[0309] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松,并且任选地是利妥昔单抗。

[0310] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括苯达莫司汀和利妥昔单抗。

[0311] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。

[0312] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括环磷酰胺、长春新碱和强的松,并且任选地是利妥昔单抗。

[0313] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括依托泊苷、阿霉素、长春新碱、环磷酰胺、强的松龙,并且任选地是利妥昔单抗。

[0314] 在一些实施例中,第二种癌症治疗方案包括地塞米松和来那度胺。

[0315] 在一些实施例中,第二种癌症治疗包括蛋白酶体抑制剂。在一些实施例中,第二种治疗包括硼替佐米。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括环氧酮。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括艾泼米辛(epoxomicin)。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括四肽环氧

酮。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括卡非佐米。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括二硫化物、表儿茶素-3-没食子酸盐、赛利诺斯瑞米得(salinosporamide)A、ONX 0912m CEP-18770、MLN9708、或MG132。

[0316] 在一些实施例中,第二种癌症治疗包括Cyp3A4抑制剂。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括酮康唑。

[0317] 在一些实施例中,第二种癌症治疗包括两面神激酶(JAK)抑制剂。在一些实施例中,第二种治疗包括来他替尼、托法替尼、鲁索利替尼、CYT387、巴瑞替尼或帕克瑞替尼(Pacritinib)。

[0318] 在一些实施例中,第二种癌症治疗包括组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC抑制剂,HDI)。在一些实施例中,第二种癌症治疗包括氧肟酸(或异羟肟酸)(例如,曲古抑菌素A、伏立诺他(SAHA)、贝利司他(PXD101)、LAQ824、和帕比司他(LBH589)),环四肽(例如,特瑞波新(trapoxin)B、酯肽),苯酰胺(例如,恩替诺特(MS-275)、CI994)和莫西司他(MGCD0103)),亲电酮,或脂肪酸化合物(例如,丁酸苯酯和丙戊酸),

[0319] 另外的癌症治疗方案包括氮芥,例如像,苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、泼尼莫司汀、曲洛磷胺;烷基磺酸酯,如白消安、甘露舒凡、曲奥舒凡;乙烯亚胺,如卡波醌、噻替派、三亚胺醌;亚硝基脲,如卡莫司汀、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、司莫司汀、链佐星;环氧化物,例如像,依托格鲁;其他烷基化剂,例如像达卡巴嗪、二溴甘露醇、哌泊溴烷、替莫唑胺;叶酸类似物,例如像氨甲蝶呤、普美曲塞、普拉曲沙、雷替曲塞;嘌呤类似物,例如像,克拉屈滨、氯法拉滨、氟达拉滨、巯基嘌呤、奈拉滨、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如像阿扎胞苷、卡培他滨、卡莫氟、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、替加氟;长春花碱,例如像长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨;鬼臼毒素衍生物,例如像依托泊苷、替尼泊苷;秋水仙碱衍生物,例如像,秋水仙胺;紫杉烷,例如像多西他赛、紫杉醇、聚谷氨酸紫杉醇;其他植物碱和天然产物,例如像曲贝替定;放线菌素,例如像更生霉素;蒽环类,例如像阿柔比星、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌、吡柔比星、戊柔比星、组柔比星(zorubincin);其他细胞毒素抗生素,例如像博莱霉素、依沙比酮、丝裂霉素、普卡霉素;铂化合物,例如像卡铂、顺铂、奥沙利铂、沙铂;甲肼,例如像甲苄肼;致敏剂,例如像氨基酮戊酸、乙丙昔罗、甲基氨乙酰丙酸、卟吩姆钠、替莫卟吩;蛋白激酶抑制剂,例如像达沙替尼、厄洛替尼、依维莫司、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、坦西莫司;其他抗肿瘤剂,例如像阿利维A酸、六甲蜜胺、艾姆再克林(amzacrine)、阿那格雷、三氧化二砷、门冬酰胺酶、贝沙罗汀、硼替佐米、赛来昔布、地尼白介素、雌莫司汀、羟基尿素、伊立替康、氯尼达明、马索罗酚、米尔弗塞因(miltefosein)、米托胍腙、米托坦、奥利莫森(oblimersen)、培门冬酶、喷司他丁、罗米地辛、塞西马集、噻唑呋林、拓扑替康、维甲酸、伏立诺他;雌激素,例如像迪赛斯迪尔比诺(diethylstilbenol)、乙炔雌二醇、磷雌酚、磷酸聚雌醇;孕激素,例如像孕诺酮、甲羟孕酮、甲地孕酮;促性腺激素释放激素类似物,例如像布舍瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林;抗雌激素类,例如像氟维司群、它莫西芬、托瑞米芬;抗雄激素类,例如像比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特;酶抑制剂,氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、福美司坦、来曲唑、伏氯唑;其他激素拮抗剂,例如像阿巴瑞克、地加瑞克;免疫刺激剂,例如像二氢氯组胺、米伐木肽、匹多莫德、

普乐沙福、罗喹美克、胸腺五肽;免疫抑制剂,例如像依维莫司、胍立莫司、来氟米特、霉酚酸、西罗莫司;钙调磷酸酶抑制剂,例如像环孢素、他克莫司;其他免疫抑制剂,例如像硫唑嘌呤、来那度胺、氨甲喋呤、沙利度胺;以及放射性药物,例如像,碘苄胍。

[0320] 另外的癌症治疗方案包括干扰素、白介素、肿瘤坏死因子、生长因子,或类似物。

[0321] 另外的癌症治疗方案包括免疫刺激剂,例如像安西司亭(ancestim)、非格司亭、来格司亭、莫拉司亭、培非司亭、沙格司亭;干扰素,例如,像天然干扰素α、干扰素α-2a、干扰素α-2b、复合α干扰素(interferon alfacon)-1、干扰素α-n1、天然干扰素β、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ、聚乙二醇干扰素α-2a、聚乙二醇干扰素α-2b;白介素,例如像阿德斯白细胞、奥普瑞白介素;其他免疫刺激剂,例如像BCG疫苗、醋酸格拉默、二盐酸组胺、免疫花青、香菇多糖、黑色素瘤疫苗、米伐木肽、培加酶、匹多莫德、普乐沙福、聚肌胞、聚ICLC、罗喹美克、他索纳明、胸腺喷丁;免疫抑制剂,例如,像阿巴西普、阿贝莫司、阿法赛特、抗淋巴细胞免疫球蛋白(马)、抗胸腺细胞免疫球蛋白(兔子)、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗、依维莫司、胍立莫司、来氟米特、莫罗单抗-CD3、霉酚酸、那他珠单抗、西罗莫司;TNFα抑制剂,例如,像阿达木单抗、阿非莫单抗、妥珠单抗、依那西普、戈利木单抗、英利昔单抗;白介素抑制剂,例如,像阿那白滞素、巴利昔单抗、康纳单抗、达利珠单抗、美泊利单抗、利纳西普、塔西单抗、优斯它单抗;钙调磷酸酶抑制剂,例如,像环孢素、他克莫司;其他免疫抑制剂,例如,像咪唑硫嘌呤、来那度胺、氨甲喋呤、萨力多胺。

[0322] 另外的癌症治疗方案包括阿达木单抗、阿仑单抗、巴利昔单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、培舍珠单抗、达利珠单抗、依库珠单抗、依法珠单抗、吉妥珠单抗、替伊莫单抗、英利昔单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗、帕尼单抗、兰尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗,或类似物、或其组合。

[0323] 另外的癌症治疗方案包括单克隆抗体类,例如像阿仑单抗、贝伐单抗、卡妥索单抗、西妥昔单抗、依决洛单抗、吉妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、免疫抑制剂、依库珠单抗、依法利珠单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗;TNFα抑制剂,例如像阿达木单抗、阿非莫单抗、培舍珠单抗、戈利木单抗、英利昔单抗、白介素抑制剂、巴利昔单抗、康纳单抗、达利珠单抗、美泊利单抗、托珠单抗、优特克单抗、放射性药物、替伊莫单抗、托西莫单抗;其他的单克隆抗体,例如像阿巴伏单抗、阿德木单抗、阿仑单抗、抗-CD30单克隆抗体Xmab2513、抗-MET单克隆抗体MetMab、阿泊珠单抗、阿普单抗、阿西莫单抗、巴利昔单抗、双特异性抗体2B1、比纳托单抗、布妥昔单抗、卡罗单抗喷地肽、西妥木单抗、克劳迪克单抗(claudiximab)、坎妥木单抗、达西珠单抗、地诺单抗、依库丽单抗、依帕珠单抗、依帕珠单抗、厄妥索单抗、伊瑞西珠、费妥木单抗、富瑞丽单抗(fresolimumab),盖里西单抗(galiximab)、加尼妥单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、格莱木单抗、替伊莫单抗、伊诺珠单抗(inotuzumab)奥唑米星、易普利单抗、来沙木单抗、林妥珠单抗、林妥珠单抗、鲁卡木单抗、曼妥木单抗、马妥珠单抗、米妥珠单抗、单克隆抗体CC49、奈昔木单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、瑞戈伏单抗、帕妥珠单抗、雷默瑞单抗(ramacurimab)、兰尼单抗、西普利珠单抗(siplizumab)、索尼西珠单抗(sonepcizumab)、他尼珠单抗(tanezumab)、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲美木单抗、图克珠单抗(tucotuzumab)西莫白介素、维妥珠单抗、韦斯利珠单抗、伏洛昔单抗、扎鲁木单抗。

[0324] 另外的癌症治疗方案包括影响肿瘤微环境例如细胞信号传导网络(例如,磷脂酰

肌醇3-激酶(PI3K)信号传导途径,来自B细胞受体和IgE受体的信号传导)的药剂。在一些实施例中,该第二种药剂是PI3K信号传导抑制剂或syc激酶抑制剂。在一个实施例中,该syk抑制剂是R788。在另一个实施例中,是PKCγ抑制剂,例如(仅作为实例),恩扎斯托瑞。

[0325] 影响肿瘤微环境的药剂的实例包括PI3K信号传导抑制剂,syc激酶抑制剂,蛋白激酶抑制剂(例如,像达沙替尼、埃罗替尼、依维莫司、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司);其他血管生成抑制剂(例如,像GT-111、JI-101、R1530);其他激酶抑制剂(例如,像AC220、AC480、ACE-041、AMG 900、AP24534、Arry-614、AT7519、AT9283、AV-951、阿西替尼、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、巴非替尼、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)、多韦替尼乳酸盐、E7050、EMD 1214063、ENMD-2076、福他替尼二钠、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、利尼伐尼、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919.Na、OSI-027、OSI-930、BTK抑制剂、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、普罗尼卜汀(progenipoietin)、R547、R763、雷莫芦单抗、瑞格菲尼、RO5185426、SAR103168、SCH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281RO5126766、XL418、XL765)。

[0326] 与BTK抑制剂化合物组合使用的抗癌剂的另外的实例包括丝裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如,U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素,或LY294002;Syk抑制剂;mTOR抑制剂;以及抗体(例如,美罗华)。

[0327] 可以与BTK抑制剂化合物组合使用的其他抗癌剂包括阿霉素、更生霉素、博来霉素、长春花碱、顺铂、阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿可达佐;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;乙酸阿美蒽醌;氨鲁米特;安吖啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸双蒽生;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博莱霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素;卡普睾酮;卡拉酰胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖孢苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吖醌;阿霉素;盐酸阿霉素;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌氮芥;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧胺;盐酸法曲唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟脲嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉两他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;依莫福辛;白细胞介素I1(包括重组白细胞介素II,或rlL2),干扰素α-2a;干扰素α-2b;干扰素α-n1;干扰素α-n3;干扰素β-1a;干扰素γ-1b;异丙铂;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美坦辛;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;乙酸甲烯雌醇;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;氨甲喋呤;氨甲喋呤钠;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托克星;丝裂红素;米托洁林;

米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;诺考达唑(nocodazoie);诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;过磷酰胺;哌泊溴烷;泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;卟吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌罗霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸斯皮罗锗;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链脲菌素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酪;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑呋林;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0328] 可以与Btk抑制剂化合物组合使用的其他抗癌剂包括:20-epi-1、25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基夫文;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;阿米多克斯;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吖啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素物质,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸盐;细胞凋亡基因调节物;细胞凋亡调控子;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;阿苏莱克林(asulacrine);阿他美坦;阿莫司汀;阿耐司汀(axinastatin)1;阿耐司汀(axinastatin)2;阿耐司汀(axinastatin)3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物;巴拉诺(balanol);巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟酚;苯甲酰星状孢菌素(benzoylstaurosporine);β内酰胺衍生物;β-alethine;亚阿克拉霉素B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吖丙啶基精胺;双奈法德;比司托群(bistratene)A;比折来新;布瑞弗莱特(breflate);溴匹立明;布度钛;丁胱亚磺酰亚胺;卡泊三醇;钙磷酸蛋白C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰氨基三唑;CaRest M3;CARN700;软骨衍生抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;抗菌肽B;西曲瑞克;氯啉斯(chlorlns);氯喹喔啉磺酰胺;西卡前列素;顺卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;柯林斯霉菌素A;柯林斯霉菌素B;康普瑞汀A4;康普瑞汀类似物;康那格林(conagenin);康伯西汀(crambescidin)816;克立那托;念珠藻环肽8;念珠藻环肽A衍生物;库拉素A;环戊蒽醌;赛克普拉特(cycloplatam);赛普米新(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吖醌;膜海鞘素B;迪多克斯(didox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧杂霉菌素;联苯螺莫司汀;二十二醇;多拉司琼;脱氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米新SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依洛尼塞;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;爱普列特;雌氮芥类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;维甲酰酚胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟卓斯汀;弗拉斯特伦(fluasterone);氟达拉滨;氟盐酸柔红霉素;福酚美克;福美斯坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;海普撒凡(hepsulfam);调蛋白;六甲撑二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吖啶酮;咪喹莫特;

免疫刺激剂多肽;胰岛素-例如像生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘阿霉素;依波米醇、4-;伊罗普拉;伊索拉定;异本伽唑;异高软海绵B;伊他司琼;异本伽唑;海蛞蝓提取物;三乙酸层状素N;兰瑞肽;来那米新(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;莱普妥斯新(leptolstatin);来曲唑;白血病抑制因子;白细胞α干扰素;亮丙瑞林+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利罗唑;线性聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;利沙克里那米得(lissoclinamide)7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索蒽醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;替沙林镥;利索茶碱;裂解肽;美坦新;制甘糖酶素A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍腙;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;迈托毒素成纤维细胞生长因子-皂角素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酰基脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多药耐药基因抑制剂;基于治疗的多肿瘤抑制剂1;芥末抗癌剂;印度洋海绵B;分枝杆菌细胞壁提取物;米利亚普隆;N-乙酰地那林;N-取代的苯酰胺;那法瑞林;那瑞替喷;纳洛酮+喷他佐辛;纳帕因;纳福特平;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性内肽酶;尼鲁米特;尼萨霉素;一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;尼图林;O6-烷基鸟嘌呤;奥曲肽;奥琪森酮;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;奥罗新(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥克萨霉素;帕劳霉素(palauamine);棕榈酰华根毒素;帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;副球菌素;帕折普汀;培门冬酶;培得星;木聚硫钠;喷司他汀;戊四氮;全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏醇;苯连氮霉素;苯乙酸酯;磷酸酶抑制剂;沙培林;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;普拉斯汀(placetin)A;普拉斯汀(placetin)B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺复合物;卟吩姆钠;甲基丝裂霉素;强的松;丙基双-吖啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂、微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;羟基茜草素;吡唑啉吖啶;吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯结合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;铼Re186羟乙膦酸;根霉素;核糖核酸酶;RII维甲酸;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;罗比吉能(rubiginone)B1;如波希尔;沙芬戈;辛妥平(saintopin);SarCNU;肌肉叶绿醇A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老推导的抑制剂1;寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;索沃绕(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;海绵素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯蒂匹酰胺;间充质溶解素抑制剂;萨菲诺辛;强效的血管活性肠肽拮抗剂;苏拉蒂斯塔(suradista);苏拉明;苦马豆素;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;替鲁里姆;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯十氧化物;替唑唑胺(tetrazomine);厚果糖松草碱;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素类似物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙烷初卟啉锡;替拉扎明;二茂基二氯化钛;妥普森汀(topsentin);托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;尿殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐

普肽;维瑞尔林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦胺;维尔丁斯(verdins);维替泊芬;长春瑞宾;维撒丁;维他命;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C;以及净司他丁斯酯。

[0329] 与Btk抑制剂化合物组合使用的又其他的抗癌剂包括:烷基化剂,抗代谢物,天然产物,或激素类,例如,氮芥子气(例如,氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等),烷基磺酸酯(例如,白消安),亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀(lomusitne)等),或三氮烯(氨烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,氨甲喋呤),或嘧啶类似物(例如,阿糖胞苷),嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0330] 可以与Btk抑制剂化合物组合使用的烷基化剂的实例包括但不限于,氮芥子气(例如,氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等),乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲蜜胺、噻替派),烷基磺酸酯(例如,白消安),亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀(lomusitne)、司莫司汀、链脲菌素等),或三氮烯(氨烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,氨甲喋呤),或嘧啶类似物(例如,氟脲嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷),嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0331] 通过由于稳定的微管使细胞停滞在G2-M期并且可以与Btk抑制剂化合物组合使用的抗癌剂的实例包括但不限于以下市售的药物和开发中的药物:厄布洛唑(又称为R-55104),多拉司他汀10(又称为DLS-10和NSC-376128),羟乙磺米伏布林(又称为CI-980),长春新碱,NSC-639829,圆皮海绵内酯(又称为NVP-XX-A-296),ABT-751(雅培公司(Abbott),又称为E-7010),阿托海汀(例如,阿托海汀A和阿托海汀C),海绵抑制素(例如,海绵抑制素1、海绵抑制素2、海绵抑制素3、海绵抑制素4、海绵抑制素5、海绵抑制素6、海绵抑制素7、海绵抑制素8、和海绵抑制素9),盐酸西马多丁(又称为LU-103793和NSC-D-669356),埃博霉素(例如,埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(又称为脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(又称为KOS-862、dEpoB、和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N氧化物、埃博霉素A N氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(又称为BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(又称为脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟代埃博霉素),澳瑞他汀PE(又称为NSC-654663),索利多汀(又称为TZT-1027),LS-4559-P(法玛西亚公司(Pharmacia),又称为LS-4577),LS-4578(法玛西亚公司(Pharmacia),又称为LS-477-P),LS-4477(法玛西亚公司(Pharmacia)),LS-4559(法玛西亚公司(Pharmacia)),RPR-112378(安内特公司(Aventis)),长春新碱硫酸盐,DZ-3358(第一制药公司(Daiichi)),FR-182877(藤泽(Fujisawa),又称为WS-9885B),GS-164(武田制药公司(Takeda)),GS-198(武田制药公司(Takeda)),KAR-2(匈牙利科学院),BSF-223651(BASF,又称为ILX-651和LU-223651),SAH-49960(礼来(Lilly)/诺华(Novartis)),SDZ-268970(礼来(Lilly)/诺华(Novartis)),AM-97(阿迈得公司(Armad)/协和发酵工业株式会社(Kyowa Hakko)),AM-132(阿迈得公司(Armad)),AM-138(阿迈得公司(Armad)/发酵工业株式会社(Kyowa Hakko)),IDN-5005(英第爱纳(Indena)),念珠藻素52(又称为LY-355703),AC-7739(味之素公司(Ajinomoto),又称为AVE-8063A和CS-39.HCI),AC-7700(味之素公司(Ajinomoto),又称为AVE-8062、AVE-8062A,CS-39-L-Ser.HCI、和RPR-258062A),Vitilevuamide,微管蛋白抑制剂A,加纳单索,矢车菊黄素(又称为NSC-106969),T-138067(Tularik,又称为T-67、TL-138067和TI-138067),COBRA-1(帕克休斯研究所,又称为DDE-261和WHI-261),H10(堪萨斯州立大学),

H16(堪萨斯州立大学),Oncocidin A1(又称为BTO-956和DIME),DDE-313(帕克休斯研究所),Fijianolide B,Laulimalide,SPA-2(帕克休斯研究所),SPA-1(帕克休斯研究所,又称为SPIKET-P),3-IAABU(细胞骨架公司/西奈山医学院,又称为MF-569),那可丁(又称为NSC-5366),Nascapine,D-24851(爱斯达制药公司(Asta Medica)),A-105972(雅培公司(Abbott)),哈米特林,3-BAABU(细胞骨架公司/西奈山医学院,又称为MF-191),TMPN(亚利桑那州立大学),二茂基乙酰丙酮化钒,T-138026(Tularik),Monsatrol,lnanocine(又称为NSC-698666),3-lAABE(细胞骨架公司/西奈山医学院),A-204197(雅培公司(Abbott)),T-607(Tularik,又称为T-900607),RPR-115781(安内特公司(Aventis)),艾榴塞洛素(例如,脱甲基艾榴塞洛素,脱乙酰基艾榴塞洛素,异艾榴塞洛素A、和Z-艾榴塞洛素),卡利贝苷,卡利贝林,软海绵素B,D-64131(爱斯达制药公司(Asta Medica)),D-68144(爱斯达制药公司(Asta Medica)),Diazonamide A,A-293620(雅培公司(Abbott)),NPI-2350(海神公司(Nereus)),箭根酮内酯A,TUB-245(安内特公司(Aventis)),A-259754(雅培公司(Abbott)),Diozostatin,(-)-苯丙氨酸(又称为NSCL-96F037),D-68838(爱斯达制药公司(Asta Medica)),D-68836(爱斯达制药公司(Asta Medica)),肌基质蛋白B,D-43411(Zentaris,又称为D-81862),A-289099(雅培公司(Abbott)),A-318315(安内特公司(Aventis)),HTI-286(又称为SPA-110,三氟乙酸酯盐)(惠氏公司(Wyeth)),D-82317(Zentaris),D-82318(Zentaris),SC-12983(NCI),力司弗拉司达汀(Resverastatin)磷酸钠,BPR-0Y-007(国家卫生研究院),以及SSR-250411(赛诺菲公司(Sanofi))。

[0332] 当个体患有自身免疫性疾病、炎性疾病、或过敏性疾病,或处于患有上述疾病的风险中时,化合物1可以与下列治疗剂中的一种或多种以任何组合使用:免疫抑制剂(例如,他克莫司、环孢菌素、雷帕霉素、氨甲喋呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、霉酚酸酯,或FTY720),糖皮质激素类(例如,强的松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛甾酮类),非甾体抗炎药物(例如,水杨酸盐、芳基脂肪酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康类、昔布类,或磺酰苯胺),Cox-2-特异性抑制剂(例如,伐地考昔、赛来昔布,或罗非考昔),来氟米特,金硫葡萄糖,金硫苹果酸酯,奥罗芬(aurofin),柳氮磺胺吡啶,羟基氯喹,米诺环素,TNF-α结合蛋白(例如,英利昔单抗、依那西普,或阿达木单抗),阿巴西普,阿那白滞素,干扰素-β,干扰素-γ,白介素-2,过敏疫苗,抗组胺药,抗白三烯,β-激动剂,茶碱、或抗胆碱能药。

[0333] 试剂盒/制品

[0334] 针对在本文所述的治疗方法中使用,试剂盒和制品还在本文中进行了描述。这样的试剂盒包括载体、包装,或容器,该容器被分隔以接收一个或多个容器(例如,小瓶,管等),每个容器包括如本文所述的方法中使用的单独元件之一。适合的容器包括,例如,瓶子、小瓶、注射器、和试管等。在一个实施例中,该容器是由各种各样的材料(如玻璃或塑料)制成的。

[0335] 本文提供的制品包含包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括,例如,美国专利号5,323,907。药物包装材料的实例包括但不限于,泡罩包装、瓶子、管、袋子、容器、瓶子,以及适合于所选择的配制品和预期的给予和治疗模式的任何包装材料。

[0336] 在一些实施例中,如本文所述的化合物或组合物,呈现于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可以包括含有活性成分的一个或多个单位剂型。将本文所述的化合物或

组合物单独包装,或与另一种化合物或另一种成分或添加剂一起包装。在一些实施例中,该包装包含填充有药物组合物的一种或多种成分的一个或多个容器。在一些实施例中,该包装包括金属或塑料箔(例如,泡罩包装)。在一些实施例中,该包装或分配器装置随附给予说明书,例如针对治疗肿瘤性疾病给予化合物或组合物的说明书。在一些实施例中,该包装或分配器附有与管制药品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的容器相关联的公告,该通知反映了该机构批准用于人或兽医给药的药物的形式。在一些实施例中,这样的公告,例如是由美国食品和药物管理局批准的用于处方药物的标签,或批准的产品插页。在一些实施例中,制备包含本文所述的一种化合物、被配制于相容性药物载体中的组合物,将组合物放入合适的容器中,并对所列病症的治疗进行标注。

[0337] 例如,这个或这些容器包括化合物1,该化合物1任选地在组合物中或与本文披露的另一种试剂组合。这样的试剂盒任选地包括关于在本文所述的方法中的使用的鉴定说明或标签或说明书。

[0338] 试剂盒通常包括列出内容和/或使用说明书的标签,以及附有使用说明书的包装。通常还包括一系列的说明书。

[0339] 在一个实施例中,标签在容器上或与容器相关联。在一个实施例中,当形成标签的字母、数字或其他字符被附接、模制或蚀刻到容器本身上时,标签在容器上;当标签存在于还保留该容器的容器或载体内时,标签与容器相关联(例如,作为包装插页)。在一个实施例中,使用标签来指示该内容物用于特定的治疗应用。标签还指示使用内容物的指导,例如在本文所述的方法中。

[0340] 在某些实施例中,在包装或分配器装置中呈现的药物组合物包括含本文提供的化合物的一个或多个单位剂型。例如,该包装包括金属或塑料箔(例如,泡罩包装)。在一个实施例中,该包装或分配器装置附有给药说明书。在一个实施例中,该包装或分配器还附有与管制药品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的容器相关联的公告,该通知反映了该机构批准用于人或兽医给药的药物的形式。这样的公告,例如是由美国食品和药物管理局批准的用于处方药物的标签,或批准的产品插页。在一个实施例中,还制备包含本文所提供的一种化合物、被配制于相容性药物载体中的组合物,将组合物放入合适的容器中,并对所列病症的治疗进行标注。

[0341] 实例

[0342] 以下实例旨在阐述本发明,并且不应被解释为对本发明的范围的限制。

[0343] 实验部分

[0344] 实例1

[0345] 这样一种组合物的实例可以在表1中描述如下,其中本发明的某些组合物被制备如下:

[0346] 表1:依鲁替尼薄膜包衣片剂的定性和定量组合物

[0347]

成分	质量参照	功能	“A” 560 mg		“B” 140 mg		
			mg/片	% w/w	mg/片	% w/w	
颗粒内							
依鲁替尼[a]	企业标准	活性	560	67.96	140	67.96	
甘露醇[a]	欧洲药典(Ph.Eur.)	填充剂	40	4.85	10	4.85	
十二烷基硫酸钠	欧洲药典(Ph.Eur.)	湿润剂	8	0.97	2	0.97	
交聚维酮	欧洲药典(Ph.Eur.)	崩解剂	60	7.28	15	7.28	
聚维酮	欧洲药典(Ph.Eur.)	粘合剂	16	1.94	4	1.94	
纯化水[c]	企业标准	运载体	适量		适量		
颗粒外							
十二烷基硫酸钠	欧洲药典(Ph.Eur.)	湿润剂	48	5.83	12	5.83	
交聚维酮	欧洲药典(Ph.Eur.)	崩解剂	60	7.28	15	7.28	
胶态二氧化硅	欧洲药典(Ph.Eur.)	助流剂	4	0.49	1	0.49	
硬脂酸镁[b]	欧洲药典(Ph.Eur.)	润滑剂	4	0.49	1	0.49	
未包衣片剂总重量（mg）				**800**		**200**	

[0348]

Opadry（白色）	企业标准	薄膜包衣剂	24	2.91	6	2.91	
纯化水[c]	企业标准	运载体	适量		适量		
包衣片剂总重量				**824**	100	**206**	100.00

[0349] [a]基于依鲁替尼的纯度而调整的数量

[0350] [b]非牛血清级

[0351] [c]除了痕量外,不会保留在成品中

[0352] 实例2

[0353] 还根据本文所述的程序制备以下配制品(并且当片剂被薄膜包衣时,在本文中称为“处理B”):

[0354]

	WG、70% API，1：10 API：SLS，交聚维酮，甘露醇	
批次	扩展及同比例放大批次	
	mg/片	**% w/w**
颗粒内层		
PCI-32765（“依鲁替尼”）	560.0	70.0
甘露醇(Pearlitol SD 200)	40.0	5.0
SLS（Kolliphor Fine）	8.0	1.0
交聚维酮 XL	60.0	7.5
PVP K29/32	16.0	2.0
颗粒外层		
SLS（Kolliphor Fine）	48.0	6.0
交聚维酮 XL	60.0	7.5
二氧化硅（Aerosil 200）	4.0	0.5
硬脂酸镁	4.0	0.5
总计	**800.0**	100.0

[0355] 此外,可以使用在实例1中所用的薄膜包衣,例如,薄膜包衣剂(例如,Opadry和纯化水)作为运载体。在这种情况下,w/w百分比可以相应地改变。以上实例2是如实例1配制品“A”中所述的薄膜包衣,并且在本文中称为“处理B”。

[0356] 配制品尺寸

[0357] 如本文所指示的,制备本发明的片剂配制品,这些片剂配制品具有如下表所示的以下尺寸(但其中最后一栏指示已经是FDA批准对象的胶囊的尺寸;胶囊的厚度是均匀的,并且因此没有指定宽度):

[0358]

	140 mg	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg	“处理A”（140 mg胶囊）
长度（mm）		15.2	17.7	19.2	22	21.7
宽度（mm）	9.1	7.2	7.6	8.3	10.5	
厚度（mm）	4.1	5.1	6.1	6.7	6.3	7.6
核心重量（mg）	200	400	600	800	1200	330-333（填充）
包衣的（mg）	206	412	618	924	1236	425

[0359] 对于以上所述的140mg剂量的片剂配制品,长度没有未指定,因为它基本上与宽度相似,并且因此片剂形状基本上是圆形。对于指定长度、宽度、和厚度的剩余配制品,片剂形状基本上是长椭圆形(或拉长的矩形)。

[0360] 实例-药物配制品/制备方法

[0361] 用于生产这样一种药物配制品的方法的实例可以描述如下:

[0362] 1.使用适当的筛网通过碾磨筛选微粒化的依鲁替尼、十二烷基硫酸钠、交聚维酮和甘露醇。

[0363] 2.将微粒化的依鲁替尼、十二烷基硫酸钠、交聚维酮和甘露醇在高剪切混合制粒机中混合

[0364] 3.将颗粒与聚维酮粘合剂溶解于纯化水中

[0365] 4.将该湿团在流化床干燥器中进行干燥。

[0366] 5.通过碾磨机将该干团进行碾磨

[0367] 6.将经碾磨的材料与已过筛的交聚维酮和十二烷基硫酸钠的颗粒外的部分连同胶态二氧化硅共混。

[0368] 7.将共混的颗粒在搅拌机中用已过筛的硬脂酸镁的颗粒外的部分润滑。

[0369] 8.使用装有合适工具的旋转压缩机将最终的共混物压成片剂

[0370] 9.使用包衣机对片剂进行薄膜包衣

[0371] 10.使用常规步骤来包装片剂。

[0372] 上述方法也可以根据包含在药物组合物中的组分而改变/修改。

[0373] 生物学实例

[0374] 相比依鲁替尼胶囊“处理A”,单次剂量、开放标记、随机的、交叉研究以评价在健康成年受试者中的依鲁替尼片剂配制品的药物代谢动力学

[0375] 这是在健康成人上进行的一项单中心、开放标记、随机的、交叉、单次剂量的研究。在提供书面知情同意书后,在21天(第-21天至-2天)内筛选受试者。

[0376] 用于纳入的主要标准:健康男性和女性:介于18和55岁之间(包含端值);体重指数

(BMI)介于18kg/m^2和30kg/m^2之间(包含端值),并且体重不少于50kg。女性必须是绝经后或手术不育的。

[0377] 合格的受试者接受560mg依鲁替尼的单次口服剂量,该剂量:

[0378] -呈四个胶囊,每胶囊包括140mg的依鲁替尼(参见以下胶囊配制品),在下文/在图中称为"处理A";或

[0379] -在每个剂量前禁食至少10小时后的每个处理期的第1天,以包括每片剂560mg的依鲁替尼的片剂配制品(如上文所述的本发明的每个配制品,特别地是实例2,进一步薄膜包衣,其在下文和在图中称为"处理B")

[0380] 与240mL的无二氧化碳的水。在每次剂量给予后2小时开始允许水自由进食,并且在每次剂量给予后4小时开始提供午餐。

[0381] 140mg的依鲁替尼胶囊(四个胶囊=“处理A”)

[0382] 这种胶囊生产方法包括以下步骤:称量组分的所示量,将其混合在一起并且添加到适当大小的胶囊中,并且密封胶囊:

[0383]

配制品-胶囊	140mg胶囊
过程	--
组分	w/w%
依鲁替尼	42.0
乳糖一水合物NF	0
微晶纤维素NF	46.5
羟丙纤维素NF	0
交联羧甲基纤维素钠NF	7.0
十二烷基硫酸钠NF	4.0
胶态二氧化硅NF	0
硬脂酸镁NF	0.5
片剂重量	333.3

[0384] 将这些胶囊储存在室温下直至使用。此类胶囊是由美国FDA批准的那些。

[0385] 出于图的目的,“处理C”是在这种情况下没有讨论/披露的不同的配制品,并且可以忽略。“处理B”是如上文所述的本发明的具体配制品。

[0386] 在剂量给药前和在每个处理期中剂量给药后超过48小时收集用于依鲁替尼的药物代谢动力学(PK)分析的血液样品。

[0387] 该研究的总持续时间为约70天(21天的筛选期,4x 3天的处理期以及治疗期之间7天的清除期和7天的随访期)。

[0388] 计算包括以下的PK参数,并使用以下缩写:

[0389] $C_{最大}$:最高观察浓度

[0390] $T_{最大}$:达到最高观察浓度的时间

[0391] $AUC_{最后}$:从时间0至最后的时间点的浓度-时间曲线下面积

[0392] AUC_{∞}:从时间0至无穷大时间的浓度-时间曲线下面积

[0393] $t_{1/2}$:表观消除半衰期与半对数药物浓度-时间曲线的末端斜率相关

[0394] 在一些实施例中,该高载片剂配制品具有药学上可接受的特性和期望的PK特性,

例如,类似于胶囊配制品的高$C_{最大}$。这在图1、2、3和4中进行例证,其中可以在“处理A”(n=32;其中n是成年受试者的数目)和“处理B”(n=23)之间看到比较。

[0395] 基于上述结果,可以计算本发明的片剂配制品的相对生物利用度-可以测量与参考胶囊配制品相比的暴露。例如在以下表中:

[0396] 药物代谢动力学参数和结果

[0397]

处理	n		$C_{最大}$ (ng/mL)	$T_{最大}$(h) - 中位值	$AUC_{最后}$ (ng*h/mL)	$AUC_{无穷大}$ (ng*h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
处理A 依鲁替尼胶囊配制品A (4 x 140 mg/胶囊)	32	平均值	48.6	1.00	379	465[a]	9.5[a]
		SD	36.0		248	248	3.5
处理B 依鲁替尼片剂配制品(湿法制粒过程,并包衣)-560 mg/片	23	平均值	37.8	1.00	348	399[b]	8.3[b]
		SD	18.8		163	191	2.6

[0398] [a]n=22;[b]n=12;[c]n=13(并且n=成年受试者的数目)

[0399] 在以上表中,在提供的“平均值”行中有例外,其中“$T_{最大}$(h)”是中位值。对于处理B和C,受试者内的变异性针对$C_{最大}$相对高,但是针对$AUC_{最后}$和$AUC_{无穷大}$(或AUC_{∞})是中度的。

[0400] 基于以上结果,可以看出:

[0401] -处理B的半衰期类似于处理A的半衰期

[0402] -处理B的相对生物利用度不亚于处理A的相对生物利用度

[0403] -处理B可以提供与处理A类似的暴露

[0404] 基于以上结果,在一方面,提供了配制品,其中:

[0405] -$C_{最大}$的GMR(几何平均比率)在从75%至92%的范围内(例如,80%至85%);

[0406] -$AUC_{最后}$的GMR在从85%至110%的范围内(例如,从85%至100%,或85%至95%);和/或

[0407] -$AUC_{无穷大}$(或AUC_{∞})的GMR在从80%至105%的范围内(例如,从95%至105%)。

[0408] 关于暴露的这样的特征可以是本文披露的任何实施例的一部分。

[0409] 对健康的受试者单次剂量给予(使用上述“处理B”的本发明的特定配制品)后,依鲁替尼的耐受性良好。没有发现新的或意料之外的安全信号。

[0410] 进一步的生物学实例

[0411] 在患有如本文定义的疾病(例如,慢性淋巴细胞性白血病、复发性/难治性套细胞淋巴瘤等)的受试者中进行研究来测试本发明的该配制品(尤其是该高载560mg的配制品)的安全性、耐受性和/或疗效。还可以进行类似的研究来测试此类配制品的组合(如本文所述的)。

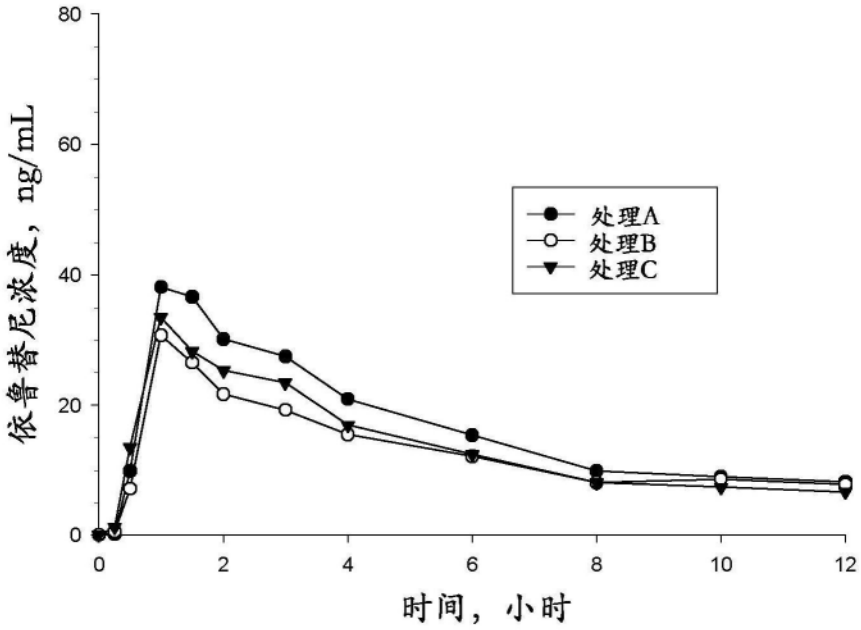

80
60
40
20
0
依鲁替尼浓度，ng/mL
处理A
处理B
处理C
0
2
4
6
8
10
12
时间，小时

图1

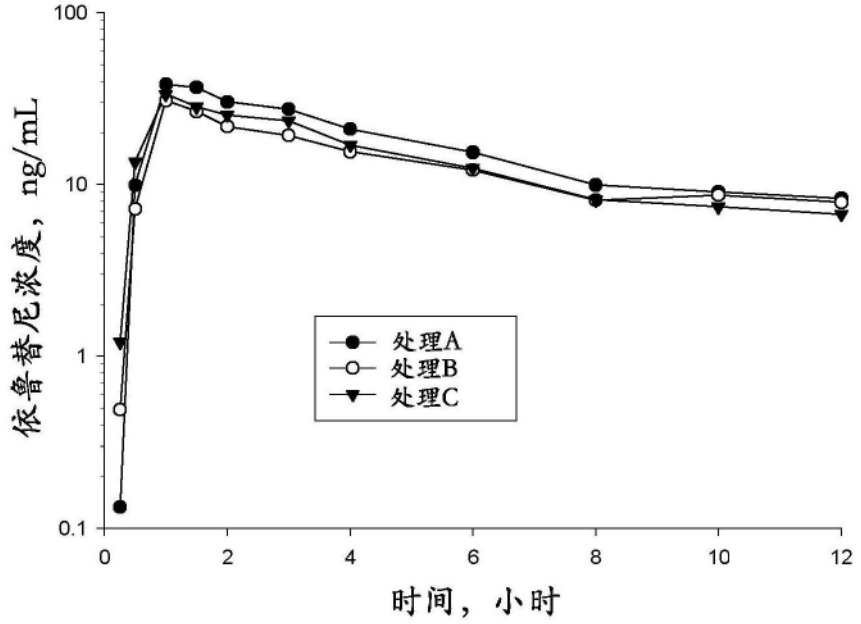

100
10
1
0.1
依鲁替尼浓度，ng/mL
处理A
处理B
处理C
0
2
4
6
8
10
12
时间，小时

图2

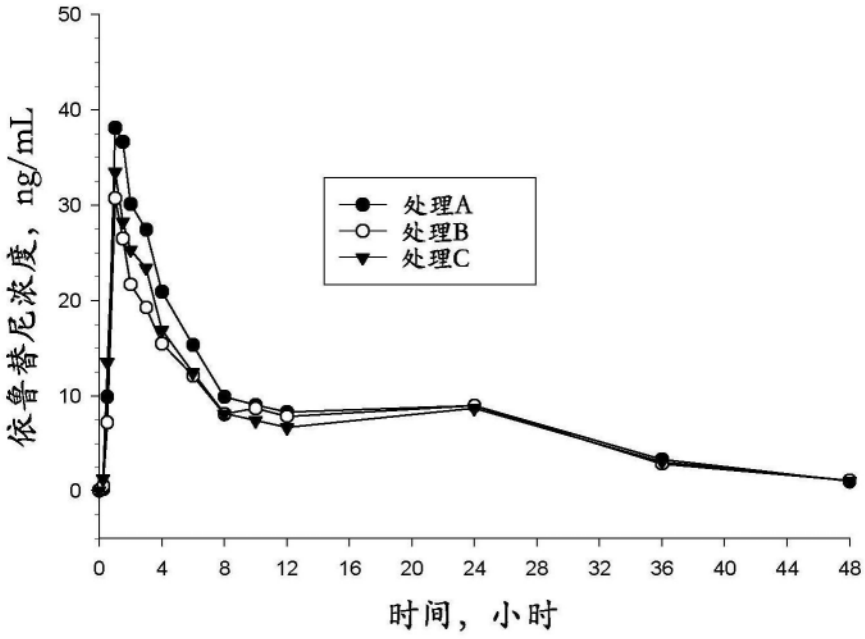

依鲁替尼浓度，ng/mL
50
40
30
20
10
0
处理A
处理B
处理C
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
时间，小时

图3

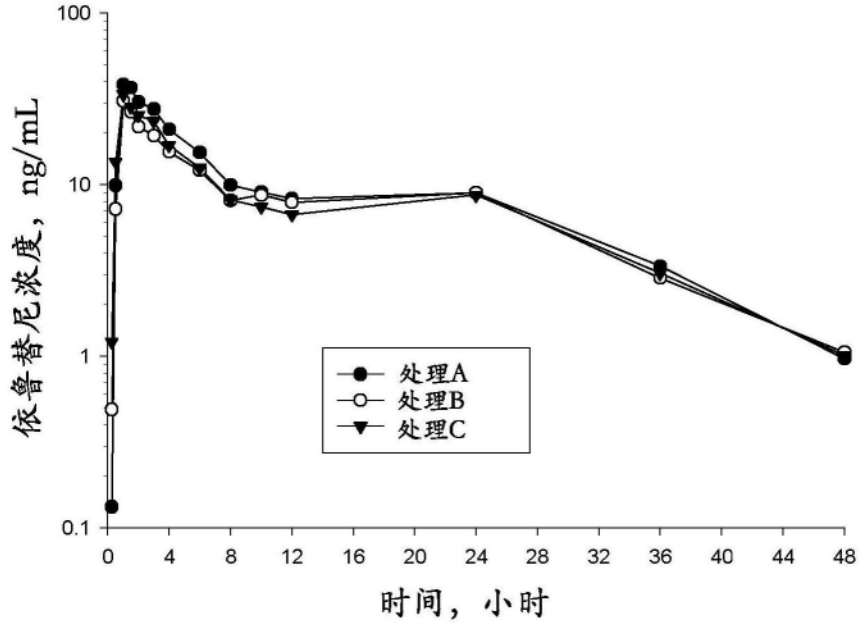

依鲁替尼浓度，ng/mL
100
10
1
0.1
处理A
处理B
处理C
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
时间，小时

图4