

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 597**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2016** **PCT/US2016/020467**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016** **WO16141068**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2016** **E 16759417 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023** **EP 3265084**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas del inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton**

30 Prioridad:

03.03.2015 US 201562127717 P

16.07.2015 US 201562193518 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2024

73 Titular/es:

PHARMACYCLICS LLC (100.0%)

1 N. Waukegan Road

North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

ATLURI, HARISHA;

CHONG, CHING, WAH;

KUEHL, ROBERT y

TAN, HEOW

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 971 597 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas del inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] En la presente se describe el inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que incluye composiciones farmacéuticas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como formulaciones farmacéuticas que incluyen el inhibidor de Btk y procedimientos para usar las composiciones o formulaciones de inhibidores de Btk en el tratamiento de enfermedades o afecciones que se beneficiarían de la inhibición de la actividad de Btk.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La tirosina quinasa de Bruton (Btk), un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas no receptoras, es una enzima de señalización clave expresada en todos los tipos de células hematopoyéticas, excepto los linfocitos T y las células asesinas naturales. La Btk desempeña un papel esencial en la vía de señalización de las células B que une la estimulación del receptor de células B de la superficie celular (BCR) a las respuestas intracelulares aguas abajo.

[0003] La Btk es un regulador clave del desarrollo, la activación, la señalización y la supervivencia de las células B. Además, la Btk desempeña un papel en una serie de otras vías de señalización de células hematopoyéticas, por ejemplo, el receptor de tipo Toll (TLR) y el TNF mediado por el receptor de citocinas, una producción en macrófagos, la señalización del receptor de IgE (FcεRI) en mastocitos, la inhibición de la señalización apoptótica de Fas/APO-1 en células linfoides de linaje B y la agregación de plaquetas estimulada por colágeno.

[0004] La 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona también se conoce por su nombre IUPAC como 1-((3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona o 2-propen-1-ona, 1-((3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidinil-, y se le otorgó el nombre USAN ibrutinib. En esta invención, se utilizan indistintamente los diversos nombres del ibrutinib.

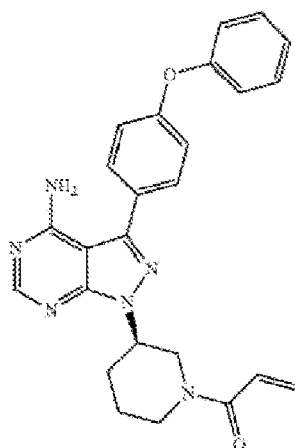
[0005] El documento US 2013/338172 A1 describe el inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que incluye formas cristalinas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el inhibidor de Btk, así como procedimientos de uso del inhibidor de Btk, solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunes, enfermedades o afecciones heteroimunes, cáncer, incluyendo linfomas y enfermedades o afecciones inflamatorias. El documento WO2014004707 describe formulaciones de ibrutinib.

40 RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] La invención proporciona una formulación de comprimido sólido que comprende:

- (a) un 70 % p/p de ibrutinib;
- (b) un 14 % p/p de monohidrato de lactosa;
- (c) un 5 % p/p de celulosa microcristalina;
- (d) un 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
- (e) un 7 % p/p de croscarmelosa sódica;
- (f) un 1 % de lauril sulfato de sodio;
- (g) un 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- (h) un 0,5 % p/p de estearato de magnesio,

donde el ibrutinib es un compuesto con la estructura del Compuesto 1,



Compuesto 1;

y
5 donde la formulación de comprimido sólido se prepara usando un procedimiento que comprende un procedimiento de granulación en húmedo.

[0007] La invención también proporciona dicha formulación para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento.

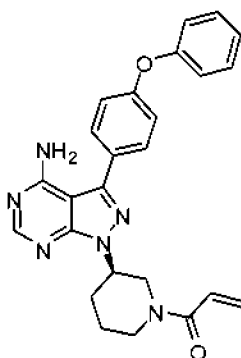
RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

[0008] En esta invención, se describe el inhibidor de Btk 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que incluye composiciones, formulaciones y procedimientos farmacéuticamente aceptables de las mismas. También se describen composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del inhibidor de Btk, 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que se utiliza en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de Btk. La 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona es un inhibidor irreversible de Btk. Se describen adicionalmente composiciones y formulaciones farmacéuticas del inhibidor de Btk, 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, y procedimientos de uso del inhibidor de Btk en el tratamiento de enfermedades o afecciones (que incluyen enfermedades o afecciones donde la inhibición irreversible de Btk proporciona un beneficio terapéutico a un mamífero que tiene la enfermedad o afección).

25 [0009] En esta invención también se describe un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona mediante un procedimiento de granulación en húmedo. Además, se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen una composición farmacéutica de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona preparada mediante granulación en húmedo.

30 [0010] Los aspectos de la presente descripción que constituyen esta invención se definen en las reivindicaciones anexas.

[0011] En un aspecto, es una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde ibrutinib es un
35 compuesto con la estructura del Compuesto 1,



Compuesto 1;

y donde la composición farmacéutica comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib.

5

[0012] En otro caso, es una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, es una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, es una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, es una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib. En otro caso, es una composición farmacéutica que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende ingredientes tanto intragranulares como extragranulares. En otro caso, es una composición farmacéutica que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, donde la composición farmacéutica se prepara usando un procedimiento de granulación en húmedo. En otro caso, es una composición farmacéutica que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0013] En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende una composición farmacéutica que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende una composición farmacéutica que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el uno o más excipientes están presentes en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 50 % p/p.

[0014] En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el uno o más excipientes se seleccionan de entre el grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón

natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en, lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en, lactosa, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

[0015] En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, donde los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; e
 hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0016] En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y

croscarmelosa sódica; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, donde los excipientes intragranulares comprenden:

- 10 lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p; celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p; polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
- 15 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
- 15 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p; lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p;
- 20 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
- 20 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0017] En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- 25 a) de alrededor del 69 % p/p a alrededor del 71 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p de polivinilpirrolidona;
- e) de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p de croscarmelosa sódica;
- 30 f) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 4 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- g) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0018] Según la invención, la formulación es una formulación de comprimido sólido de alta carga que comprende:

- a) un 70 % p/p de ibrutinib;
- b) un 14 % p/p de monohidrato de lactosa;
- c) un 5 % p/p de celulosa microcristalina;
- 40 d) un 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
- e) un 7 % p/p de croscarmelosa sódica;
- f) un 1 % de lauril sulfato de sodio;
- g) un 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- h) un 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0019] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- a) alrededor del 70 % p/p de ibrutinib;
- b) alrededor del 14 % p/p de monohidrato de lactosa;
- 50 c) alrededor del 2 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) alrededor del 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
- e) alrededor del 7 % p/p de croscarmelosa sódica;
- f) alrededor del 4 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- g) alrededor del 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- 55 h) alrededor del 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0020] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- a) alrededor del 70 % p/p de ibrutinib;
- 60 b) alrededor del 16 % p/p de lactosa;
- c) alrededor del 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
- d) alrededor del 1 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- e) alrededor del 10 % p/p de crospovidona;
- f) alrededor de 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- 65 g) alrededor del 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0021] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- a) de alrededor del 59 % p/p a alrededor del 61 % p/p de ibrutinib;
- 5 b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p de croscarmelosa sódica;
- e) de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 7 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- 10 f) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- g) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0022] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 934 mg.

[0023] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- a) de alrededor del 59 % p/p a alrededor del 61 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 14 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 14 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 3 % p/p de croscarmelosa sódica (intragranular);
- 20 e) de alrededor del 0,8 % p/p a alrededor del 1,2 % p/p de hidroxipropilcelulosa;
- f) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 3 % p/p de croscarmelosa sódica (extragranular);
- g) de alrededor del 5,5 a alrededor del 6,5 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- 25 i) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0024] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 934 mg.

[0025] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- 30 a) de alrededor del 69 % p/p a alrededor del 71 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 9 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 8 a alrededor del 9 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 2,5 a alrededor del 3,5 % p/p de croscarmelosa sódica (intragranular);
- e) de alrededor del 2,5 a alrededor del 3,5 % p/p de croscarmelosa sódica (extragranular);
- 35 g) de alrededor del 5,5 a alrededor del 6,5 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- i) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0026] La lactosa utilizada en esta invención puede ser lactosa anhidra y/o lactosa hidratada, tal como monohidrato de lactosa. En algunos casos, la lactosa es lactosa anhidra. En algunos casos particulares, la lactosa es lactosa hidratada. En casos más particulares, la lactosa es monohidrato de lactosa.

[0027] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 800 mg.

[0028] En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en una cantidad de alrededor de 35 mg a alrededor de 840 mg por comprimido. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en una cantidad de alrededor de 140 mg a alrededor de 840 mg por comprimido. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en una cantidad de alrededor de 140 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 420 mg, alrededor de 560 mg o alrededor de 840 mg por comprimido, o cualquier intervalo entre dos valores cualquiera, incluidos los criterios de valoración. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en una cantidad de alrededor de 560 mg. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en forma micronizada. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, la formulación se usa para una dosificación de una vez al día. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, la formulación está en una forma de dosificación oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de ibrutinib.

[0029] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0030] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad autoinmune en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención. En un caso, la enfermedad autoinmune es la

artritis reumatoide o el lupus.

[0031] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad heteroinmune en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0032] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención. En algunos casos, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B. En algunos casos, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B y el trastorno proliferativo de células B es un linfoma difuso de células B grandes, un linfoma folicular o una leucemia linfocítica crónica. En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B. En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B y la neoplasia maligna de células B se selecciona de entre una leucemia linfocítica crónica (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)/un linfoma linfocítico pequeño (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL), un linfoma de células del manto (Mantle Cell Lymphoma, MCL), un linfoma difuso de células B grandes (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL) y mieloma múltiple. En algunos casos, el cáncer es un linfoma, leucemia o un tumor sólido. En algunos casos, el cáncer es un linfoma difuso de células B grandes, un linfoma folicular, un linfoma linfocítico crónico, una leucemia linfocítica crónica, una leucemia prolinfocítica de células B, un linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, un linfoma esplénico de la zona marginal, un mieloma de células plasmáticas, un plasmacitoma, un ex linfoma de células B de la zona marginal tranodal, un linfoma de células B de la zona marginal nodal, un linfoma de células del manto, un linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, un linfoma intravascular de células B grandes, un linfoma de efusión primaria, un linfoma de Burkitt/leucemia o una granulomatosis linfomatoide.

[0033] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar la mastocitosis en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0034] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar la osteoporosis o los trastornos de resorción ósea en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0035] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0036] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el lupus en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0037] En algunos casos, las formulaciones y procedimientos descritos en esta invención se pueden usar para tratar un carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, pecho, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, un sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, un mieloma múltiple, un cáncer gastrointestinal, especialmente un carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor del cuello y la cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, un adenoma, un adenocarcinoma, un queratoacantoma, un carcinoma epidermoide, un carcinoma de células grandes, un carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, Hodgkins y No Hodgkins, un carcinoma mamario, un carcinoma folicular, un carcinoma indiferenciado, un carcinoma papilar, un seminoma, un melanoma o un Smoldering de mieloma múltiple indolente.

[0038] En algunos casos, las formulaciones y procedimientos descritos en esta invención se pueden usar para tratar una neoplasia maligna del sistema nervioso central (SNC). En algunos casos, la neoplasia maligna del SNC es un linfoma primario del SNC. En algunos casos, el linfoma primario del SNC es un glioma. En algunos casos, el glioma es un astrocitoma, un ependimoma o un oligodendroglioma. En algunos casos, la neoplasia maligna del SNC es un tumor astrocítico, como un astrocitoma anaplásico juvenil pilocítico, subependimario, bien diferenciado o moderadamente diferenciado; un astrocitoma anaplásico; un glioblastoma multiforme; tumores ependimarios tales como un ependimoma mixopapilar y un ependioma bien diferenciado, un ependioma anaplásico o un ependimoblastoma; tumores oligodendrogiales que incluyen un oligodendroglioma bien diferenciado y un oligodendroglioma anaplásico; tumores mixtos tales como un astrocitoma-ependimoma mixto, un astrocitoma-oligodendroglioma mixto, un astrocitomaependimoma-oligodendroglioma mixto; o un meduloblastoma.

[0039] En algunos casos, las formulaciones y procedimientos descritos en esta invención se pueden usar para tratar neoplasias malignas hematológicas tales como, entre otros, una leucemia, un linfoma, un mieloma, un linfoma no Hodgkin, un linfoma de Hodgkin, una neoplasia maligna de linfocitos T o una neoplasia maligna de linfocitos B. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica sin tratamiento previo. En

algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica recidivante o refractaria.

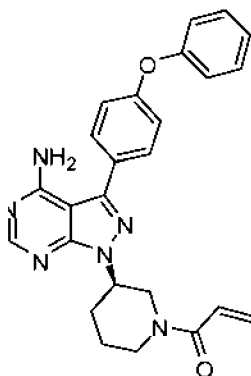
[0040] En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna de células T. En algunos casos, la neoplasia maligna de células T es un linfoma periférico de células T no especificado de otra manera (Peripheral T-cell Lymphoma Not Otherwise Specified, PTCL-NOS), un linfoma anaplásico de células grandes, un linfoma angioinmunoblástico, linfoma cutáneo de células T, una leucemia/un linfoma de células T adultas (Adult T-cell Leukemia/Lymphoma, ATLL), un linfoma blástico de células NK, un linfoma de células T de tipo enteropatía, un linfoma hematoesplénico de células T gamma-delta, un linfoma linfoblástico, linfomas nasales de células NK/T o linfomas de células T relacionados con el tratamiento. En algunos casos, la neoplasia maligna de células T es una neoplasia maligna de células T recidivante o refractaria. En algunos casos, la neoplasia maligna de células T es una neoplasia maligna de células T sin tratamiento previo.

[0041] En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un trastorno proliferativo de células B. En algunos casos, el cáncer es una leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), CLL de alto riesgo, un linfoma no CLL/SLL o leucemia prolinfocítica (Prolymphocytic Leukemia, PLL). En algunos casos, el cáncer es un linfoma folicular (Follicular Lymphoma, FL), un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), un linfoma de células del manto (MCL), una macroglobulinemia de Waldenstrom, un mieloma múltiple, un linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar, un linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, un linfoma de Burkitt, un linfoma de células B de alto grado no Burkitt, un linfoma mediastínico primario de células B (Primary Mediastinal B-cell Lymphoma, PMBL), un linfoma inmunoblástico de células grandes, un linfoma linfoblástico B precursor, una leucemia prolinfocítica de células B, un linfoma linfoplasmacítico, un linfoma esplénico de la zona marginal, un mieloma de células plasmáticas, un plasmacitoma, un linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, un linfoma intravascular de células B grandes, un linfoma de efusión primaria o una granulomatosis linfomatoide. En algunos casos, el DLBCL se divide en subtipos: linfoma difuso de células B activadas de células B grandes (ABC-DLBCL), linfoma difuso de células B grandes del centro germinal (GCB-DLBCL) y el DLBCL de doble hit (Double-Hit, DH). En algunos casos, ABC-DLBCL se caracteriza por una mutación CD79B. En algunos casos, ABC-DLBCL se caracteriza por una mutación CD79A. En algunos casos, el ABC-DLBCL se caracteriza por una mutación en MyD88, A20 o una combinación de las mismas. En algunos casos, el cáncer es una leucemia mielógena (o mielóide) aguda o crónica, un síndrome mielodisplásico o una leucemia linfoblástica aguda. En algunos casos, el trastorno proliferativo de células B es un trastorno proliferativo de células B recidivante y refractario. En algunos casos, el trastorno proliferativo de células B es un trastorno proliferativo de células B sin tratamiento previo.

[0042] En algunos casos, las formulaciones y procedimientos descritos en esta invención se pueden usar para tratar una fibrosis. En algunos casos, la fibrosis no está asociada con la enfermedad de injerto contra huésped (Graft Versus Host Disease, GVHD). En algunos casos, la fibrosis no está asociada con la GVHD esclerodérmica, la GVHD crónica pulmonar o la GVHD crónica hepática. En algunos casos, la fibrosis es del hígado, del pulmón, del páncreas, del riñón, de la médula ósea, del corazón, de la piel, del intestino o de las articulaciones. En algunos casos, la fibrosis es del hígado. En algunos casos, la fibrosis es del pulmón. En algunos casos, la fibrosis es del páncreas. En algunos casos, el paciente tiene cirrosis, pancreatitis crónica o fibrosis quística.

[0043] En otro aspecto, se presenta un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica o formulación de comprimido que comprende ibrutinib, tal como se describe en esta invención, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo.

[0044] En otro aspecto, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el ibrutinib es un compuesto con la estructura del Compuesto 1,



Compuesto 1;

y el comprimido comprende alrededor de 560 mg de ibrutinib.

[0045] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta, donde ibrutinib está en forma micronizada. En otro caso, el ibrutinib se presenta en forma seca, como resultado de una pulverización. En otro caso, el ibrutinib no se presenta en forma seca como resultado de una pulverización. En otro caso, el tamaño de partícula es de alrededor de o inferior a 30 micrones. En un caso, el ibrutinib está en forma micronizada y el tamaño de partícula es de alrededor de 1 a 30 micrones. En otro caso, el tamaño de partícula es de alrededor de o inferior a 10 micrones. En otro caso, el tamaño de partícula es <1 micrón. En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de alta carga donde el comprimido se utiliza para una dosificación oral de una vez al día.

[0046] En otro aspecto, en esta invención se proporcionan procedimientos para tratar a un paciente mediante la administración del Compuesto 1. En algunos casos, se proporciona en esta invención un procedimiento para inhibir la actividad de tirosina cinasa(s), tal como Btk, o para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que se beneficiaría de la inhibición de tirosina cinasa(s), tal como Btk, en un mamífero, que incluye administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable.

[0047] En otro aspecto, en esta invención se proporciona el uso del Compuesto 1 para inhibir la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) o para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (Btk).

[0048] En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 cristalino se administra a un ser humano. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 amorfo se administra a un ser humano.

[0049] En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 cristalino se administra por vía oral. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 amorfo se administra por vía oral.

[0050] En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 cristalino se utiliza para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de tirosina cinasa. En algunos otros casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 cristalino se utiliza para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad tirosina quinasa (Btk) de Bruton. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 amorfo se utiliza para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa. En algunos otros casos, una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 amorfo se utiliza para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad tirosina quinasa (Btk) de Bruton.

[0051] En algunos casos, en cualquiera de los casos descritos en esta invención (que incluyen composiciones, procedimientos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), el Compuesto 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es ópticamente puro (es decir, mayor que 99 % de pureza quiral mediante HPLC). En algunos casos, en cualquiera de los casos descritos en esta invención (que incluyen composiciones, procedimientos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), el Compuesto 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con: a) el Compuesto 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de menor pureza quiral; b) 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma de cualquier pureza óptica; o c) 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona racémica, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0052] En cualquiera de los casos descritos en esta invención (que incluyen composiciones, procedimientos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se utiliza el Compuesto 1 amorfo. En cualquiera de los casos descritos en esta invención (que incluyen composiciones, procedimientos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se utiliza el Compuesto 1 cristalino.

[0053] En algunos casos, en cualquiera de los casos descritos en esta invención (que incluyen composiciones, procedimientos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con un metabolito activo del Compuesto 1. En algunos casos, el metabolito activo está en una forma cristalina. En algunos casos, el metabolito activo está en una fase amorfa. En algunos casos, el metabolito se aísla. En algunos casos, en cualquiera de los casos descritos en esta invención (que incluyen composiciones, procedimientos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con un profármaco del Compuesto 1, o un análogo deuterado del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0054]

- 5 La Fig. 1 muestra los perfiles de concentración plasmática media-tiempo de ibrutinib después de la administración de una dosis oral única de una formulación de cápsula frente a tres formulaciones de comprimidos húmedos diferentes a perros Beagle en ayunas (Dosis = 140 mg).
 La Fig. 2 muestra los perfiles de concentración plasmática media-tiempo de ibrutinib después de la administración de una dosis oral única de una formulación de cápsula frente a dos formulaciones de comprimidos secos diferentes a perros Beagle en ayunas (dosis = 140 mg).
 10 La Figura 3 es una foto de ejemplos: (A) una cápsula que comprende 140 mg de ibrutinib (Formulación A) y comprimidos de la descripción (B-E) diseñados para comprender 560 mg, 420 mg, 280 mg y 140 mg de ibrutinib, respectivamente.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA

- [0055] Los diversos roles que desempeña la señalización de Btk en diversas funciones de células hematopoyéticas, por ejemplo, la activación del receptor de células B, sugiere que los inhibidores de Btk de molécula pequeña, tales como el Compuesto 1, son útiles para reducir el riesgo de, o tratar, una variedad de enfermedades que
 20 resultan afectadas o afectan a muchos tipos de células del linaje hematopoyético que incluyen, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, afecciones o enfermedades heteroimunes, enfermedades inflamatorias, cáncer (por ejemplo, trastornos proliferativos de células B) y trastornos tromboembólicos. Además, los compuestos inhibidores de Btk irreversibles, tales como el Compuesto 1, se pueden usar para inhibir un pequeño subconjunto de otras tirosina cinasas que comparten homología con Btk al tener un residuo de cisteína (que incluye un residuo de Cys 481) que
 25 puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible.

[0056] A continuación, se describen aspectos y casos de la descripción. Esos aspectos y casos que constituyen la presente invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

- 30 [0057] En algunos casos, las composiciones o formulaciones de comprimidos que comprenden el Compuesto 1 se pueden utilizar en el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un mamífero, que incluye, entre otras, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclon-mioclono,
 35 espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia, y vulvodinia.

- 40 [0058] En algunos casos, las composiciones o formulaciones de comprimidos que comprenden el Compuesto 1 se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad o afección heteroimune en un mamífero, que incluyen, entre otras, la enfermedad de injerto contra huésped, una trasplante, una transfusión, una anafilaxis, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales,
 45 ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), una hipersensibilidad de tipo I, una conjuntivitis alérgica, una rinitis alérgica y una dermatitis atópica.

- [0059] En algunos casos, las composiciones o formulaciones de comprimidos que comprenden el Compuesto 1 se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero, que incluye, entre otras, al asma,
 50 la enfermedad inflamatoria intestinal, la apendicitis, la blefaritis, la bronquiolitis, la bronquitis, la bursitis, la cervicitis, la colangitis, la colecistitis, la colitis, la conjuntivitis, la cistitis, la dacrioadenitis, la dermatitis, la dermatomiositis, la encefalitis, la endocarditis, la endometritis, la enteritis, la enterocolitis, la epicondilitis, la epididimitis, la fascitis, la fibrositis, la gastritis, la gastroenteritis, la hepatitis, la hidradenitis supurativa, la laringitis, la mastitis, la meningitis, la mielitis miocarditis, la miositis, la nefritis, la ooforitis, la orquitis, la osteítis, la otitis, la pancreatitis, la parotitis, la
 55 pericarditis, la peritonitis, la faringitis, la pleuritis, la flebitis, la neumonitis, la neumonía, la proctitis, la prostatitis, la pielonefritis, la rinitis, la salpingitis, la sinusitis, la estomatitis, la sinovitis, la tendinitis, la amigdalitis, la uveítis, la vaginitis, la vasculitis y la vulvitis. En algunos casos, la enfermedad inflamatoria es asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis,
 60 fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis. En algunos casos, la enfermedad autoinmune es la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, Enfermedad de
 65 Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, Enfermedad de Graves

Síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, Enfermedad de Addison, síndrome opsoclonio-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, Síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia o vulvodinia.

[0060]

En incluso otros casos, los procedimientos descritos en esta invención se pueden utilizar para tratar un cáncer, por ejemplo, trastornos proliferativos de células B, que incluyen, entre otros, un linfoma difuso de células B grandes, un linfoma folicular, un linfoma linfocítico crónico, una leucemia linfocítica crónica, una leucemia prolinfocítica de células B, un linfoma linfoplasmacítico/una macroglobulinemia de Waldenstrom, un linfoma de la zona marginal esplénica, un mieloma de células plasmáticas, un plasmacitoma, un linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar, un linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, un linfoma de células del manto, un linfoma de células B grandes mediastínico (tímico), un linfoma de células B grandes intravascular, un linfoma de efusión primaria, un linfoma/leucemia de Burkitt y una granulomatosis linfomatoide.

[0061]

En otros casos, los procedimientos descritos en esta invención se pueden usar para tratar trastornos tromboembólicos, que incluyen, entre otros, infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones o reestenosis después de angioplastia o derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, trastornos oclusivos de las arterias periféricas, embolias pulmonares y trombosis venosas profundas.

Neoplasias hematológicas

[0062]

En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar una neoplasia maligna hematológica en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1.

[0063]

En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma no Hodgkin (NHL). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una leucemia linfocítica crónica (CLL), un linfoma linfocítico pequeño (SLL), una CLL de alto riesgo o un linfoma no CLL/SLL. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma folicular (FL), un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), un linfoma de células del manto (MCL), una macroglobulinemia de Waldenstrom, un mieloma múltiple (MM), un linfoma de la zona marginal, un linfoma de Burkitt, un linfoma de células B de alto grado no de Burkitt o un linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una leucemia mielógena (o mieloide) aguda o crónica, un síndrome mielodisplásico, una leucemia linfoblástica aguda o una leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una leucemia linfocítica crónica (CLL). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de células del manto (MCL). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), subtipo ABC. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), subtipo GCB. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una macroglobulinemia de Waldenstrom (WM). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un mieloma múltiple (MM). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de Burkitt. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma folicular (FL). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma folicular transformado. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de la zona marginal.

[0064]

En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma no Hodgkin (Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL) recidivante o refractario. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) recidivante o refractario, un linfoma de células del manto (MCL) recidivante o refractario, un linfoma folicular (FL) recidivante o refractario, una CLL recidivante o refractaria, un SLL recidivante o refractario, un mieloma múltiple recidivante o refractario, una macroglobulinemia de Waldenstrom recidivante o refractaria, un mieloma múltiple (MM) recidivante o refractario, un linfoma de la zona marginal recidivante o refractario, un linfoma de Burkitt recidivante o refractario, un linfoma de células B de alto grado no Burkitt recidivante o refractario, o un linfoma de células B de la zona marginal extranodal recidivante o refractario. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una leucemia mielógena (o mieloide) aguda o crónica recidivante o refractaria, un síndrome mielodisplásico recidivante o refractario, una leucemia linfoblástica aguda recidivante o refractaria o una leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras recidivante o refractaria. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una leucemia linfocítica crónica (CLL) recidivante o refractaria. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de células del manto (MCL) recidivante o refractario. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de células B grandes difuso recidivante o refractario (DLBCL). En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de células B grandes difuso recidivante o refractario (DLBCL), subtipo ABC. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de células B grandes difuso recidivante o refractario (DLBCL), subtipo GCB. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) recidivante o refractaria. En algunos casos, la neoplasia maligna

hematológica es un mieloma múltiple (MM) recidivante o refractario. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de Burkitt recidivante o refractario. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma folicular (FL) recidivante o refractario.

5 **[0065]** En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica que se clasifica como de alto riesgo. En algunos casos, la neoplasia maligna hematológica es una CLL de alto riesgo o un SLL de alto riesgo.

10 **[0066]** Los trastornos linfoproliferativos de células B (B-cell Lymphoproliferative Disorders, BCLD) son neoplasias de la sangre y abarcan, entre otros, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple y la leucemia. Los BCLD pueden originarse en los tejidos linfáticos (como en el caso del linfoma) o en la médula ósea (como en el caso de la leucemia y el mieloma), y todos están involucrados en el crecimiento descontrolado de linfocitos o glóbulos blancos. Hay muchos subtipos de BCLD, por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica (CLL) y el linfoma no Hodgkin (NHL). El curso de la enfermedad y el tratamiento del BCLD dependen del subtipo de BCLD; sin embargo, incluso dentro de
15 cada subtipo, la presentación clínica, la apariencia morfológica y la respuesta a la terapia son heterogéneas.

[0067] Los linfomas malignos son transformaciones neoplásicas de células que residen predominantemente dentro de los tejidos linfoides. Dos grupos de linfomas malignos son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (NHL). Ambos tipos de linfomas se infiltran en los tejidos reticuloendoteliales. Sin embargo, difieren en la célula
20 neoplásica de origen, el sitio de la enfermedad, la presencia de síntomas sistémicos y la respuesta al tratamiento (Freedman y col., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Capítulo 134, Cancer Medicine, (una publicación con la aprobación de la Sociedad Americana contra el Cáncer, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003).

Linfomas no Hodgkin

25 **[0068]** En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un linfoma no Hodgkin en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1.

30 **[0069]** En esta invención, además se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar el linfoma no Hodgkin en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1. En algunos casos, el linfoma no Hodgkin es un linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) recidivante o refractario, un linfoma de células del manto recidivante o refractario, un linfoma folicular recidivante o refractario o una CLL recidivante o refractaria.

35 **[0070]** Los linfomas no Hodgkin (NHL) son un grupo diverso de neoplasias malignas que son predominantemente de origen de células B. El NHL puede desarrollarse en cualquier órgano asociado con el sistema linfático, como el bazo, los ganglios linfáticos o las amígdalas, y puede ocurrir a cualquier edad. El NHL a menudo se caracteriza por ganglios linfáticos agrandados, fiebre y pérdida de peso. El NHL se clasifica como NHL de células B o
40 células T. Los linfomas relacionados con trastornos linfoproliferativos después de un trasplante de médula ósea o de células madre suelen ser NHL de células B. En el esquema de clasificación de Working Formulation, el NHL se dividió en categorías de grado bajo, intermedio y alto en virtud de sus historias naturales (véase "The Non-Hodgkin 's Lymphoma Pathologic Classification Project", Cancer 49(1982):2112-2135). Los linfomas de bajo grado son indolentes, con una mediana de supervivencia de 5 a 10 años (Hornig y Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-
45 1475). Aunque la quimioterapia puede inducir remisiones en la mayoría de los linfomas indolentes, las curas son raras y la mayoría de los pacientes eventualmente recaen, requiriendo terapia adicional. Los linfomas de grado intermedio y alto son tumores más agresivos, pero tienen una mayor probabilidad de curación con quimioterapia. Sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes recaerá y requerirá tratamiento adicional.

50 **[0071]** Una lista no limitativa del NHL de células B incluye: linfoma de Burkitt (por ejemplo, linfoma endémico de Burkitt y linfoma esporádico de Burkitt), linfoma cutáneo de células B, linfoma cutáneo de la zona marginal (MZL), linfoma difuso de células grandes (DLBCL), linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes, linfoma difuso de células pequeñas escindidas, linfoma difuso de células pequeñas linfocíticas, linfoma extranodal de células B de la zona marginal, linfoma folicular de células pequeñas escindidas (grado 1), linfoma folicular mixto de células pequeñas
55 escindidas y grandes (grado 2), linfoma folicular de células grandes (grado 3), linfoma intravascular de células grandes B, linfomatosis intravascular, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma de células grandes (LCL), linfoma linfoblástico, linfoma de MALT, linfoma de las células del manto (MCL), linfoma de células grandes inmunoblásticas, linfoma linfoblástico de células B precursoras, linfoma de las células del manto, leucemia linfocítica crónica (CLL)/linfoma de células pequeñas (SLL), linfoma extranodal de células B de la zona marginal, linfoma del tejido linfoide
60 asociado a la mucosa (Mucosa-associated Lymphoid Tissue, MALT), linfoma mediastinal de células B grandes, linfoma nodal de células B de la zona marginal, linfoma esplénico de las células B de la zona marginal, linfoma mediastinal primario de células B, linfoma linfoplasmocítico, leucemia de células pilosas, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). Se contemplan linfomas no Hodgkin adicionales dentro del alcance de la presente descripción, las cuales son evidentes para los expertos en la materia.

65

DLBCL

[0072] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar una DLBCL en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. En esta invención, además se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar el DLBCL recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

[0073] Como se usa en esta invención, el término "linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)" se refiere a una neoplasia de los linfocitos B del centro germinal con un patrón de crecimiento difuso y un índice de proliferación intermedio alto. Los DLBCL representan alrededor del 30 % de todos los linfomas y pueden presentarse con varias variantes morfológicas, incluidos los subtipos centroblástico, inmunoblástico, rico en linfocitos T/histiocitos, anaplásico y plasmoblástico. Las pruebas genéticas han demostrado que hay diferentes subtipos de DLBCL. Estos subtipos parecen tener diferentes perspectivas (pronósticos) y respuestas al tratamiento. El DLBCL puede afectar a cualquier grupo de edad, pero ocurre principalmente en personas mayores (la edad media es de mediados de los 60 años).

[0074] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar el linfoma difuso de células B grandes, subtipo similar a células B activadas (ABC-DLBCL), en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo un inhibidor irreversible de Btk en una cantidad de 300 mg/día hasta, e incluyendo, 1000 mg/día. Se cree que el subtipo ABC de linfoma difuso de células B grandes (ABC-DLBCL) surge de las células B del centro posgerminal que se detienen durante la diferenciación plasmática. El subtipo ABC del DLBCL (ABC-DLBCL) representa alrededor del 30 % de los diagnósticos totales del DLBCL. Se considera el menos curable de los subtipos moleculares de DLBCL y, como tal, los pacientes diagnosticados con ABC-DLBCL generalmente muestran tasas de supervivencia significativamente reducidas en comparación con las personas con otros tipos de DLBCL. ABC-DLBCL se asocia más comúnmente con translocaciones cromosómicas que desregulan el regulador maestro del centro germinal BCL6 y con mutaciones que inactivan el gen PRDM1, que codifica un represor transcripcional requerido para la diferenciación de células plasmáticas.

[0075] Una vía de señalización particularmente relevante en la patogénesis de ABC-DLBCL es la mediada por el complejo de transcripción factor nuclear (Nuclear Factor, NF)- κ B. La familia NF- κ B comprende 5 miembros (p50, p52, p65, c-rel y RelB) que forman homo y heterodímeros y funcionan como factores transcripcionales para mediar en una variedad de respuestas de proliferación, apoptosis, inflamatorias e inmunes y son fundamentales para el desarrollo y la supervivencia normales de las células B. El NF- κ B es ampliamente utilizado por las células eucariotas como regulador de los genes que controlan la proliferación celular y la supervivencia celular. Como tal, muchos tipos diferentes de tumores humanos tienen NF- κ B MAL REGULADO: es decir, NF- κ B es constitutivamente activo. Lo que hace el NF- κ B ACTIVO es activar la expresión de genes que mantienen la célula proliferando y la protegen de condiciones que de otro modo causarían su muerte a través de la apoptosis.

[0076] La dependencia de los ABC-DLBCL de NF- κ B depende de una vía de señalización aguas arriba de la quinasa I κ B compuesta por CARD11, BCL10 y MALT1 (el complejo CBM). La interferencia con la vía CBM extingue la señalización de NF- κ B en las células del ABC-DLBCL e induce la apoptosis. La base molecular para la actividad constitutiva de la vía de NF- κ B es un tema de investigación actual, pero algunas alteraciones somáticas en el genoma de los ABC-DLBCL invocan claramente esta vía. Por ejemplo, las mutaciones somáticas del dominio de superenrollamiento de CARD11 en el DLBCL hacen que esta proteína de andamiaje de señalización pueda nuclear espontáneamente la interacción proteína-proteína con MALT1 y BCL10, causando la actividad de IKK y la activación de NF- κ B. La actividad constitutiva de la vía de señalización del receptor de linfocitos B se ha implicado en la activación de NF- κ B en ABC-DLBCL con CARD11 de tipo salvaje, y esto se asocia con mutaciones dentro de las colas citoplasmáticas de las subunidades del receptor de linfocitos B CD79A y CD79B. Las mutaciones activadoras oncogénicas en el adaptador de señalización MYD88 activan el NF- κ B y sinergizan con la señalización del receptor de células B para mantener la supervivencia de las células del ABC-DLBCL. Además, las mutaciones inactivantes en un regulador negativo de la vía NF- κ B, A20, ocurren casi exclusivamente en el ABC-DLBCL.

[0077] De hecho, se han identificado recientemente alteraciones genéticas que afectan a múltiples componentes de la vía de señalización de NF- κ B en más del 50 % de los pacientes con ABC-DLBCL, donde estas lesiones promueven la activación constitutiva de NF- κ B, lo que contribuye al crecimiento del linfoma. Estos incluyen mutaciones de CARD11 (~10 % de los casos), una proteína de andamiaje citoplásmico específica de linfocitos que, junto con MALT 1 y BCL10, forma el signalosoma BCR, que transmite señales desde los receptores de antígenos a los mediadores posteriores de la activación de NF- κ B. Una fracción aún mayor de casos (~30 %) porta lesiones genéticas bialélicas que inactivan el regulador NF- κ B negativo A20. Además, se han observado altos niveles de expresión de genes diana NF- κ B en muestras tumorales del ABC-DLBCL. Véase, por ejemplo, U. Klein y col., (2008), Nature Reviews Immunology 8:22-23; R.E. Davis y col., (2001), Journal of Experimental Medicine 194:1861-1874; G. Lentz y col., (2008), Science 319:1676-1679; M. Compagno y col., (2009), Nature 459:712-721; y L. Srinivasan y col., (2009), Cell 139:573-586).

65

[0078] Las células del DLBCL del subtipo ABC, como OCI-Ly10, tienen señalización BCR activa crónica y son muy sensibles al inhibidor de Btk descrito en esta invención. El inhibidor irreversible de Btk descrito en esta invención inhibe de forma potente e irreversible el crecimiento de OCI-Ly10 (exposición continua de $EC_{50} = 10$ nM, pulso de 1 hora de $EC_{50} = 50$ nM). Además, la inducción de la apoptosis, como se muestra mediante la activación de la capsasa, la citometría de flujo de anexina V y el aumento de la fracción sub-GO, se observa en OCI-Ly10. Tanto las células sensibles como las resistentes expresan Btk a niveles similares, y el sitio activo de Btk está completamente ocupado por el inhibidor en ambas, como se muestra usando una sonda de afinidad marcada con fluorescencia. Se muestra que las células OCI-Ly10 tienen señalización BCR crónicamente activa para el NF-kB que se inhibe de manera dependiente de la dosis, a través de los inhibidores de Btk que se describen en esta invención. La actividad de los inhibidores de Btk en las líneas celulares estudiadas en esta invención también se caracteriza por comparar los perfiles de transducción de señales (Btk, PLCy, ERK, NF-kB, AKT), los perfiles de secreción de citocinas y los perfiles de expresión de ARNm, tanto con como sin estimulación de BCR, y se observaron diferencias significativas en estos perfiles que conducen a biomarcadores clínicos que identifican las poblaciones de pacientes más sensibles al tratamiento con inhibidores de Btk. Véase la patente estadounidense No. 7.711.492 y Staudt y col., Nature, Vol. 463, 7 de enero de 2010, págs. 88-92, cuyo contenido se incorpora como referencia en su totalidad.

Linfoma folicular

[0079] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un linfoma folicular en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. En esta invención, además se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar el linfoma folicular recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

[0080] Como se usa en esta invención, el término "linfoma folicular" se refiere a cualquiera de varios tipos de linfoma no Hodgkin donde las células linfomatosas se agrupan en nódulos o folículos. El término folicular se usa porque las células tienden a crecer en un patrón circular o nodular en los ganglios linfáticos. La edad promedio de las personas con este linfoma es de alrededor de 60 años.

CLL/SLL

[0081] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar una CLL o un SLL en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. En esta invención, además se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar la CLL o el SLL recidivante o refractaria(o) en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación en comprimidos descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

[0082] La leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL) se consideran comúnmente como la misma enfermedad con manifestaciones ligeramente diferentes. El lugar donde se acumulan las células cancerosas determina si se llama CLL o SLL. Cuando las células cancerosas se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos, estructuras en forma de haba del sistema linfático (un sistema principalmente de pequeños vasos que se encuentran en el cuerpo), se llama SLL. El SLL representa alrededor del 5 % al 10 % de todos los linfomas. Cuando la mayoría de las células cancerosas están en el torrente sanguíneo y la médula ósea, se llama CLL.

[0083] Tanto la CLL como el SLL son enfermedades de crecimiento lento, aunque la CLL, que es mucho más común, tiende a crecer más lentamente. La CLL y el SLL se tratan de la misma manera. Por lo general, no se consideran curables con tratamientos estándar, pero dependiendo de la etapa y la tasa de crecimiento de la enfermedad, la mayoría de los pacientes viven más de 10 años. Ocasionalmente, con el tiempo, estos linfomas de crecimiento lento pueden transformarse en un tipo de linfoma más agresivo.

[0084] La leucemia linfocítica crónica (CLL) es el tipo más común de leucemia. Se estima que 100.760 personas en los Estados Unidos viven con o están en remisión de una CLL. La mayoría (>75 %) de las personas recién diagnosticadas con CLL tienen más de 50 años. Actualmente, el tratamiento de la CLL se centra en controlar la enfermedad y sus síntomas en lugar de en una cura directa. La CLL se trata mediante quimioterapia, radioterapia, terapia biológica o trasplante de médula ósea. Los síntomas a veces se tratan quirúrgicamente (extirpación de esplenectomía del bazo agrandado) o mediante radioterapia (ganglios linfáticos inflamados que "reducen el volumen"). Aunque la CLL progresa lentamente en la mayoría de los casos, se considera generalmente incurable. Ciertas CLL se clasifican como de alto riesgo. Como se usa en esta invención, "CLL de alto riesgo" significa una CLL caracterizada por al menos uno de los siguientes 1) 17p13-; 2) 1 1q22-; 3) IgVH no mutado junto con ZAP-70+ y/o CD38+; o 4) trisomía 12.

[0085] El tratamiento de la CLL generalmente se administra cuando los síntomas clínicos o los recuentos sanguíneos del paciente indican que la enfermedad ha progresado hasta un punto donde puede afectar la calidad de vida del paciente.

5 **[0086]** La leucemia linfocítica pequeña (SLL) es muy similar a la CLL descrita anteriormente, y también es un cáncer de células B. En la SLL, los linfocitos anormales afectan principalmente a los ganglios linfáticos. Sin embargo, en la CLL, las células anormales afectan principalmente a la sangre y la médula ósea. El bazo puede resultar afectado en ambas condiciones. La SLL representa alrededor de 1 de cada 25 de todos los casos de linfoma no Hodgkin. Puede ocurrir en cualquier momento desde la edad adulta hasta la vejez, pero es raro que ocurra antes de los 50 años. La
10 SLL se considera un linfoma indolente. Esto significa que la enfermedad progresa muy lentamente y los pacientes tienden a vivir muchos años después del diagnóstico. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes se les diagnostica una enfermedad avanzada y, aunque la SLL responde bien a una variedad de fármacos de quimioterapia, generalmente se considera incurable. Aunque algunos cánceres tienden a ocurrir con más frecuencia en un género u otro, los casos y las muertes debido a una SLL se dividen equitativamente entre hombres y mujeres. La edad media
15 en el momento del diagnóstico es de 60 años.

[0087] Aunque la SLL es indolente, es persistentemente progresiva. El patrón habitual de esta enfermedad es uno de altas tasas de respuesta a la radioterapia y/o quimioterapia, con un período de remisión de la enfermedad. A esto le sigue, meses o años después, una recaída inevitable. El retratamiento conduce a una respuesta nuevamente, pero nuevamente la enfermedad recaerá. Esto significa que, aunque el pronóstico a corto plazo de la SLL es bastante bueno, con el tiempo, muchos pacientes desarrollan complicaciones fatales de la enfermedad recurrente. Teniendo en cuenta la edad de los individuos típicamente diagnosticados con CLL y SLL, existe la necesidad en la técnica de un tratamiento simple y efectiva de la enfermedad con efectos secundarios mínimos que no impidan la calidad de vida del paciente. La presente invención satisface esta necesidad de larga data en la técnica.

25
Linfoma de células del manto

[0088] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un linfoma de células del manto en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. En esta invención, además se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar el linfoma de células del manto recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación en comprimidos descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

35 **[0089]** Como se usa en esta invención, el término "linfoma de células del manto" se refiere a un subtipo de linfoma de células B, debido a células B del centro pregerminal sin tratamiento previo con antígeno CD5 positivas dentro de la zona del manto que rodea los folículos del centro germinal normales. Las células del MCL generalmente sobreexpresan la ciclina D1 debido a una translocación cromosómica t(11:14) en el ADN. Más específicamente, la translocación es en t(11;14)(q13;q32). Solo alrededor del 5 % de los linfomas son de este tipo. Las células son de tamaño pequeño a mediano. Con mayor frecuencia, quienes resultan afectados son hombres. La edad media de los pacientes se sitúa en los primeros 60 años. El linfoma generalmente se disemina cuando se diagnostica, afectando los ganglios linfáticos, la médula ósea y, muy a menudo, el bazo. El linfoma de células del manto no es un linfoma de crecimiento muy rápido, pero es difícil de tratar.

45
Linfoma de células B de la zona marginal

[0090] En determinados casos, se describe en esta invención un procedimiento para tratar un linfoma de células B de la zona marginal en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. Además, en esta invención se describe, en determinados casos, un procedimiento para tratar el linfoma de células B de zona marginal recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

55 **[0091]** Como se usa en esta invención, el término "linfoma de células B de la zona marginal" se refiere a un grupo de neoplasias de células B relacionadas que involucran los tejidos linfoides en la zona marginal, el área irregular fuera de la zona del manto folicular. Los linfomas de la zona marginal representan alrededor del 5 % al 10 % de los linfomas. Las células en estos linfomas se ven pequeñas bajo el microscopio. Hay 3 tipos principales de linfomas de la zona marginal, incluidos los linfomas extraganglionares de células B de la zona marginal, el linfoma ganglionar de células B de la zona marginal y el linfoma esplénico de la zona marginal.

MALT

65 **[0092]** En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un

MALT en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una cantidad del Compuesto 1. Se describe adicionalmente en esta invención, en determinados casos, un procedimiento para tratar el MALT recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

5

[0093] El término "linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (Mucosa-associated Lymphoid Tissue, MALT)", como se usa en esta invención, se refiere a manifestaciones extraganglionares de linfomas de zona marginal. La mayoría de los linfomas MALT son de bajo grado, aunque una minoría se manifiesta inicialmente como linfoma no Hodgkin (NHL) de grado intermedio o evoluciona a partir de la forma de bajo grado. La mayoría del linfoma MALT ocurre en el estómago, y alrededor del 70 % del linfoma MALT gástrico está asociado con la infección por *Helicobacter pylori*. Se identificaron varias anomalías citogenéticas, siendo las más comunes la trisomía 3 o t(11;18). Muchos de estos otros linfomas MALT también se relacionaron con infecciones con bacterias o virus. La edad media de los pacientes con linfoma MALT es de alrededor de 60 años.

15 Linfoma ganglionar de células B de la zona marginal

[0094] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un linfoma de células B de la zona marginal ganglionar en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del

20 Compuesto 1. Se describe además en esta invención, en determinados casos, un procedimiento para tratar el linfoma de células B de la zona marginal nodal recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación en comprimidos descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

25 **[0095]** El término "linfoma de células B de la zona marginal ganglionar" se refiere a un linfoma de células B indolente que se encuentra principalmente en los ganglios linfáticos. La enfermedad es rara y solo representa el 1 % de todos los linfomas no Hodgkin (NHL). Se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, siendo las mujeres más susceptibles que los hombres. La enfermedad se clasifica como linfoma de la zona marginal porque la mutación ocurre en la zona marginal de las células B. Debido a su confinamiento en los ganglios linfáticos, esta

30 enfermedad también se clasifica como ganglionar.

Linfoma esplénico de células B de la zona marginal

[0096] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un

35 linfoma esplénico de células B de la zona marginal en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. Además, en esta invención se describe, en determinados casos, un procedimiento para tratar el linfoma esplénico de células B de zona marginal recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una

40 cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

[0097] El término "linfoma esplénico de células B de la zona marginal" se refiere al linfoma específico de células B pequeñas de bajo grado que se incorpora en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Los rasgos característicos son la esplenomegalia, la linfocitosis moderada con morfología vellosa, el patrón intrasinusoidal de

45 afectación de varios órganos, especialmente la médula ósea, y el curso relativamente indolente. Se observa una progresión tumoral con aumento de formas blásticas y comportamiento agresivo en una minoría de pacientes. Los estudios moleculares y citogenéticos han mostrado resultados heterogéneos probablemente debido a la falta de criterios diagnósticos estandarizados.

50 Linfoma de Burkitt

[0098] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un linfoma de Burkitt en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. Además, en

55 esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar el linfoma de Burkitt recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

60 **[0099]** El término "linfoma de Burkitt" se refiere a un tipo de linfoma no Hodgkin (NHL) que comúnmente afecta a los niños. Es un tipo altamente agresivo de linfoma de células B que a menudo comienza e involucra partes del cuerpo distintas de los ganglios linfáticos. A pesar de su naturaleza de rápido crecimiento, el linfoma de Burkitt a menudo se puede curar con terapias intensivas modernas. Hay dos tipos generales de linfoma de Burkitt: las variedades esporádicas y las endémicas:

65

[0100] Linfoma de Burkitt endémico: la enfermedad afecta a los niños mucho más que a los adultos y está relacionada con la infección por el virus de Epstein Barr (VEB) en el 95 % de los casos. Ocurre principalmente en el África ecuatorial, donde alrededor de la mitad de todos los cánceres infantiles son linfomas de Burkitt. Característicamente tiene una alta probabilidad de involucrar la mandíbula, una característica bastante distintiva que es rara en Burkitt esporádicos. También suele afectar al abdomen.

[0101] Linfoma de Burkitt esporádico: el tipo de linfoma de Burkitt que afecta al resto del mundo, incluyendo Europa y las Américas, es el tipo esporádico. Aquí también es principalmente una enfermedad en los niños. El vínculo entre el virus de Epstein Barr (VEB) no es tan fuerte como con la variedad endémica, aunque hay evidencia directa de infección por VEB en uno de cada cinco pacientes. Más que la afectación de los ganglios linfáticos, es el abdomen donde se ve notablemente afectado en más del 90 % de los niños. La afectación de la médula ósea es más común que en la variedad esporádica.

Macroglobulinemia de Waldenstrom

[0102] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar una macroglobulinemia de Waldenstrom en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. Además, en esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento es para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom recidivante o refractaria en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación en comprimidos descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

[0103] El término "macroglobulinemia de Waldenstrom", también conocido como linfoma linfoplasmácítico, es un cáncer que involucra un subtipo de glóbulos blancos llamados linfocitos. Se caracteriza por una proliferación clonal descontrolada de linfocitos B diferenciados terminalmente. También se caracteriza por las células de linfoma que producen un anticuerpo llamado inmunoglobulina M (IgM). Los anticuerpos IgM circulan en la sangre en grandes cantidades y hacen que la parte líquida de la sangre se espese, como el jarabe. Esto puede provocar una disminución del flujo sanguíneo a muchos órganos, lo que puede causar problemas de visión (debido a la mala circulación en los vasos sanguíneos en la parte posterior de los ojos) y problemas neurológicos (como dolor de cabeza, mareos y confusión) causados por un flujo sanguíneo deficiente dentro del cerebro. Otros síntomas pueden incluir sentirse cansado y débil, y una tendencia a sangrar fácilmente. La etiología subyacente no se comprende completamente, pero se han identificado varios factores de riesgo, incluido el locus 6p21.3 en el cromosoma 6. Existe un aumento de 2 a 3 veces en el riesgo de desarrollar MW en personas con antecedentes personales de enfermedades autoinmunes con autoanticuerpos y riesgos particularmente elevados asociados con la hepatitis, el virus de la inmunodeficiencia humana y la rickettsiosis.

Mieloma múltiple

[0104] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un mieloma en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. En esta invención, además se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar el mieloma recidivante o refractario en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación en comprimidos descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

[0105] El mieloma múltiple, también conocido como MM, mieloma, mieloma de células plasmáticas o enfermedad de Kahler (después de Otto Kahler) es un cáncer de los glóbulos blancos conocidos como células plasmáticas. Un tipo de célula B, las células plasmáticas son una parte crucial del sistema inmunitario responsable de la producción de anticuerpos en humanos y otros vertebrados. Se producen en la médula ósea y se transportan a través del sistema linfático.

Leucemia

[0106] En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar una leucemia en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación de comprimido descrita en esta invención que comprende una cantidad del Compuesto 1. En esta invención, además se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar la leucemia recidivante o refractaria en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una composición o formulación en comprimidos descrita en esta invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1.

[0107] La leucemia es un cáncer de la sangre o la médula ósea caracterizado por un aumento anormal de las células sanguíneas, generalmente leucocitos (glóbulos blancos). La leucemia es un término amplio que abarca un espectro de enfermedades. La primera división es entre sus formas aguda y crónica: (i) la leucemia aguda se caracteriza por el rápido aumento de células sanguíneas inmaduras. Este apilamiento hace que la médula ósea no

pueda producir células sanguíneas sanas. Se requiere tratamiento inmediato en la leucemia aguda debido a la rápida progresión y acumulación de las células malignas, que, a continuación, se extienden al torrente sanguíneo y se propagan a otros órganos del cuerpo. Las formas agudas de leucemia son las formas más comunes de leucemia en los niños; (ii) la leucemia crónica se distingue por la acumulación excesiva de glóbulos blancos relativamente maduros, pero aún anormales. Por lo general, tardan meses o años en progresar, las células se producen a una velocidad mucho mayor que las células normales, lo que resulta en muchos glóbulos blancos anormales en la sangre. La leucemia crónica ocurre principalmente en personas mayores, pero teóricamente puede ocurrir en cualquier grupo de edad. Además, las enfermedades se subdividen según el tipo de célula sanguínea afectada. Esta división divide las leucemias en leucemias linfoblásticas o linfocíticas y leucemias mieloides o mielógenas: (i) leucemias linfoblásticas o linfocíticas, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula de la médula que normalmente pasa a formar linfocitos, que son células del sistema inmunitario que combaten las infecciones; (ii) leucemias mieloides o mielógenas, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula medular que normalmente pasa a formar glóbulos rojos, algunos otros tipos de glóbulos blancos y plaquetas.

15 **[0108]** Dentro de estas categorías principales, hay varias subcategorías que incluyen, entre otras, leucemia linfoblástica aguda (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL), leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (B-ALL precursora; también llamada leucemia linfoblástica B precursora), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia de células pilosas (HCL). Por consiguiente, en determinados casos, se describe en esta invención un procedimiento para tratar la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (B-ALL precursora; también llamada leucemia linfoblástica B precursora), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML) o leucemia de células pilosas (HCL) en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una cantidad del Compuesto 1. En algunos casos, la leucemia es una leucemia recidivante o refractaria. En algunos casos, la leucemia es una leucemia linfoblástica aguda (ALL) recidivante o refractaria, leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras recidivante o refractaria (B-ALL precursora; también llamada leucemia linfoblástica precursora B), leucemia mielógena aguda (AML) recidivante o refractaria, la leucemia mielógena crónica (CML) recidivante o refractaria o la leucemia de células pilosas (HCL) recidivante o refractaria.

30 **[0109]** Se conocen los síntomas, las pruebas de diagnóstico y las pruebas de pronóstico para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente. Véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine®, 16^{ta} ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey y col. (2006), Cytojournal 3(24) y el sistema de clasificación "Revised European American Lymphoma" (REAL) (véase, por ejemplo, el sitio web que mantiene el Instituto Nacional del Cáncer).

35 **[0110]** Varios modelos animales son útiles para establecer un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces de compuestos inhibidores irreversibles de Btk, tales como el Compuesto 1, para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores.

40 **[0111]** La eficacia terapéutica del Compuesto 1 para cualquiera de las enfermedades anteriores se puede optimizar durante un curso de tratamiento. Por ejemplo, un sujeto que se está tratando puede someterse a una evaluación de diagnóstico para correlacionar el alivio de los síntomas o patologías de la enfermedad con la inhibición de la actividad de Btk *in vivo* lograda mediante la administración de una dosis dada del Compuesto 1. Los ensayos celulares conocidos en la técnica se pueden utilizar para determinar la actividad *in vivo* de Btk en presencia o ausencia de un inhibidor irreversible de Btk. Por ejemplo, dado que la Btk activada se fosforila en la tirosina 223 (Y223) y la tirosina 551 (Y551), se puede usar la tinción inmunocitoquímica fosfoespecífica de células positivas para P-Y223 o P-Y551 para detectar o cuantificar la activación de Btk en una población de células (por ejemplo, mediante análisis FACS de células teñidas frente a células no teñidas). Véase, por ejemplo, Nisitani y col. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 96:2221-2226. Por consiguiente, la cantidad del compuesto inhibidor de Btk que se administra a un sujeto se puede aumentar o disminuir según sea necesario para mantener un nivel de inhibición de Btk óptimo para tratar el estado de enfermedad del sujeto.

55 **[0112]** El compuesto 1 puede inhibir irreversiblemente Btk y se puede usar para tratar a mamíferos que padecen afecciones o enfermedades dependientes de tirosina quinasa de Bruton o mediadas por tirosina quinasa de Bruton, que incluyen, entre otras, cáncer, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias. El Compuesto 1 ha demostrado eficacia en una amplia variedad de enfermedades y afecciones que se describen en esta invención.

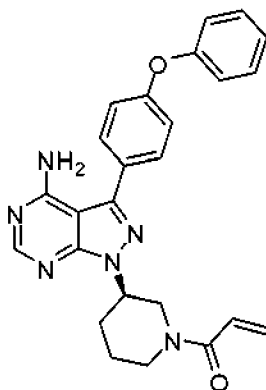
[0113] En algunos casos, el Compuesto 1 se utiliza para la fabricación de un medicamento para tratar cualquiera de las afecciones anteriores (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos, trastornos proliferativos de células B o trastornos tromboembólicos).

60 **Compuesto 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo**

[0114] El compuesto inhibidor de Btk descrito en esta invención (es decir, el Compuesto 1) es selectivo para Btk y cinasas que tienen un residuo de cisteína en una posición de secuencia de aminoácidos de la tirosina cinasa que es homóloga a la posición de secuencia de aminoácidos de la cisteína 481 en Btk. El compuesto inhibidor de Btk

puede formar un enlace covalente con Cys 481 de Btk (por ejemplo, a través de una reacción de Michael).

[0115] "Compuesto 1" o "1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona" o "1-((3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona" o "2-propen-1-ona, 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidin-1-il]" o ibrutinib, o cualquier otro nombre adecuado, se refiere al compuesto con la siguiente estructura:



[0116] A partir del Compuesto 1, se forma una amplia variedad de sales farmacéuticamente aceptables, que incluye:

- sales de adición de ácido formadas haciendo reaccionar el Compuesto 1 con un ácido orgánico, que incluye ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxilalcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, aminoácidos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares;
- sales de adición de ácido formadas haciendo reaccionar el Compuesto 1 con un ácido inorgánico, que incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares.

[0117] En referencia al Compuesto 1, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a una sal del Compuesto 1 que no causa irritación significativa a un mamífero al cual se administra y no deroga de manera sustancial la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

[0118] Se debe entender que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de solvente (solvatos). Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y se forman durante el procedimiento de formación o aislamiento del producto con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, metanol, metil terc-butil éter (MTBE), diisopropil éter (DIPE), acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), acetona, nitrometano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetonitrilo y similares. En un aspecto, los solvatos se forman usando, entre otros, solvente(s) de Clase 3. Las categorías de solventes se definen, por ejemplo, en la Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), "Impurezas: directrices para solventes residuales, Q3C(R3), (noviembre de 2005). Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. En algunos casos, los solvatos del Compuesto 1, o las sales farmacéuticamente aceptables de este, se preparan o forman convenientemente durante los procedimientos descritos en esta invención. En algunos casos, los solvatos del Compuesto 1 son anhidros. En algunos casos, el Compuesto 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, existe en forma no solvatada. En algunos casos, el Compuesto 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, existe en forma no solvatada y es anhidro.

[0119] En incluso otros casos, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara en diversas formas, que incluyen, entre otras, fase amorfa, formas cristalinas, formas molidas y formas de nanopartículas. En algunos casos, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfo. En algunos casos, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfo y anhidro. En algunos casos, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino. En algunos casos, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino y anhidro.

[0120] En algunos casos, el Compuesto 1 se prepara como se describe en la patente estadounidense No. 7.514.444.

Terminología determinada

[0121] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece el objeto reivindicado. Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son meramente ilustrativas y explicativas y no limitan ninguna parte de la materia reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Cabe señalar que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un(o)", "una" y "el(la)" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante.

[0122] Los títulos de sección que se usan en esta invención tienen fines organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia descrita. Todos los documentos, o porciones de documentos, citados en la solicitud que incluyen, entre otros, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, manuales y tratados se incorporan expresamente como referencia en su totalidad para cualquier propósito.

[0123] Como se usa en esta invención, el término "que comprende" o sus variantes gramaticales pretende significar que las composiciones y procedimientos, etc., incluyen los elementos mencionados, pero no excluyen otros. "Que consiste esencialmente en" o sus variantes gramaticales cuando se usa para definir composiciones y procedimientos, significará excluir otros elementos de cualquier importancia esencial para la combinación para el uso previsto, pero sin excluir elementos que no afectan materialmente a las características de las composiciones o procedimientos. "Que consiste en" o sus variantes gramaticales significará excluir elementos no específicamente enumerados. Las realizaciones que define cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta descripción. Por ejemplo, cuando se describe que una formulación comprende los ingredientes A, B y C, una formulación que consiste esencialmente en A, B y C, y una formulación que consiste en A, B y C están independientemente dentro del alcance de esta descripción.

[0124] El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en esta invención, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando o no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico.

[0125] Como se usa en esta invención, el término "agonista" se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado una actividad biológica de una proteína que es la misma que la actividad biológica resultante de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, tal como, por ejemplo, Btk.

[0126] Como se usa en esta invención, el término "agonista parcial" se refiere a un compuesto cuya presencia da como resultado una actividad biológica de una proteína que es del mismo tipo que la resultante de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, pero de menor magnitud.

[0127] Como se usa en esta invención, el término "antagonista" se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado una disminución en la magnitud de una actividad biológica de una proteína. En determinados casos, la presencia de un antagonista da como resultado la inhibición completa de una actividad biológica de una proteína, tal como, por ejemplo, Btk. En ciertos casos, un antagonista es un inhibidor.

[0128] Tal como se usa en esta invención, la "mejora" de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular, mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución de la gravedad, demora en la aparición, enlentecimiento del progreso o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duradero o transitorio que pueda atribuirse o asociarse con la administración del compuesto o la composición.

[0129] "Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje de Compuesto 1 dosificado que se administra en la circulación general del animal o ser humano estudiado. La exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa habitualmente se define como 100 % biodisponible (F%). "Biodisponibilidad oral" se refiere al grado en que el Compuesto 1 se absorbe en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con la inyección intravenosa.

[0130] "Concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración del Compuesto 1 en el componente plasmático de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración plasmática del Compuesto 1 puede variar significativamente entre sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. Según un caso que describe en esta invención, la concentración en el plasma sanguíneo del Compuesto 1 puede variar de un sujeto a otro. Asimismo, los valores, tales como la concentración máxima en el plasma (C_{\max}), o el tiempo para alcanzar la concentración máxima en el plasma (T_{\max}), o el área total bajo la curva de tiempo de concentración plasmática ($AUC_{(0-\infty)}$) pueden variar de un sujeto a otro. Debido a esta variabilidad, la cantidad

necesaria para constituir "una cantidad terapéuticamente efectiva" del Compuesto 1 puede variar de un sujeto a otro.

[0131] El término "tirosina quinasa de Bruton", como se usa en esta invención, se refiere a la tirosina quinasa de Bruton de *Homo sapiens*, como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 6.326.469 (No. de acceso de GenBank NP_000052).

[0132] Los términos "coadministración" o similares, como se usan en esta invención, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, e incluir regímenes de tratamiento donde los agentes se administran por la misma u otra vía de administración, al mismo tiempo o en diferentes momentos. En algunos casos, el término "coadministración" o similar, pretende abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados en el o los mismos ciclos. En estos casos, los agentes terapéuticos seleccionados pueden administrarse en el mismo día o en días diferentes del(los) ciclo(s).

[0133] Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usan en esta invención, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, la cual aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto como se describe en esta invención, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Una "cantidad efectiva" adecuada en cualquier caso individual puede determinarse utilizando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente efectiva. Una "cantidad efectiva" del compuesto descrito en esta invención es una cantidad efectiva para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin demasiados efectos secundarios. Se entiende que "una cantidad efectiva" o "una cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar de un sujeto a otro, debido a una variación en el metabolismo del Compuesto 1, la edad, el peso, el estado general del sujeto, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, y el criterio del médico tratante. Únicamente a modo de ejemplo, las cantidades terapéuticamente efectivas se pueden determinar mediante una experimentación de rutina, lo que incluye, entre otros, un ensayo clínico de aumento de dosis.

[0134] Los términos "potenciar" o "potenciar" significan aumentar o prolongar ya sea en potencia o duración un efecto deseado. A modo de ejemplo, "potenciar" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de los agentes terapéuticos durante el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad efectiva potenciadora", como se usa en esta invención, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Cuando se usa en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

[0135] Los términos "inhibe", "que inhibe" o "inhibidor" de una cinasa, como se usan en esta invención, se refieren a la inhibición de la actividad enzimática de fosfotransferasa.

[0136] El término "inhibidor irreversible", como se usa en esta invención, se refiere a un compuesto que, tras el contacto con una proteína diana (por ejemplo, una cinasa) provoca la formación de un nuevo enlace covalente con o dentro de la proteína, por lo que una o más de las actividades biológicas de la proteína diana (por ejemplo, la actividad de la fosfotransferasa) disminuye o se suprime a pesar de la presencia o ausencia posterior del inhibidor irreversible.

[0137] El término "inhibidor irreversible de Btk", como se usa en esta invención, se refiere a un inhibidor de Btk que puede formar un enlace covalente con un residuo de aminoácido de Btk. En un caso, el inhibidor irreversible de Btk puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys de Btk; en casos particulares, el inhibidor irreversible puede formar un enlace covalente con un residuo Cys 481 (o un homólogo del mismo) de Btk o un residuo de cisteína en la posición correspondiente homóloga de otra tirosina quinasa.

[0138] El término "modular", tal como se usa en esta invención, significa interactuar con una diana ya sea directa o indirectamente para alterar la actividad de la diana, que incluye, únicamente a modo de ejemplo, mejorar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o extender la actividad de la diana.

[0139] Como se usa en esta invención, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o disminución en la magnitud de una determinada actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertos casos, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En determinados casos, un inhibidor impide por completo una o más actividades de una molécula. En determinados casos, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertos casos, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no ocurre en ausencia del modulador.

[0140] El término "cantidad profilácticamente efectiva", como se usa en esta invención, se refiere a la cantidad de una composición que se administra a un paciente, la cual aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de una enfermedad, afección o trastorno que se trata. En dichas aplicaciones profilácticas, tales cantidades pueden depender del estado de salud, el peso y similares del paciente. Se considera que los expertos en la materia pueden determinar las cantidades profilácticamente efectivas mediante la experimentación de rutina, lo que incluye, entre otros, un ensayo clínico de aumento de dosis.

[0141] El término "individuo", "sujeto" o "paciente", tal como se usa en esta invención, hace referencia a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. Solo a modo de ejemplo, un sujeto puede ser, entre otros, un mamífero, lo que incluye, entre otros, un ser humano.

[0142] El término "granulación en húmedo", tal como se usa en esta invención, hace referencia a la formación de gránulos usando un líquido de granulación (agua, solvente orgánico o una solución).

[0143] El término "granulación en seca", tal como se usa en esta invención, hace referencia a la formación de gránulos sin usar un líquido de granulación (agua, solvente orgánico o una solución).

[0144] El término "formulación de comprimido sólido de carga alta", tal como se usa en esta invención, hace referencia a una formulación de comprimido sólido que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib por comprimido.

[0145] Como se usa en esta invención, el valor IC_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50 % de una respuesta máxima, tal como la inhibición de Btk, en un ensayo que mide dicha respuesta.

[0146] Como se usa en esta invención, EC_{50} se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50 % de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular.

30 Composiciones/formulaciones farmacéuticas

[0147] Una composición farmacéutica o formulación farmacéutica, como se usa en esta invención, se refiere a una mezcla del Compuesto 1 con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

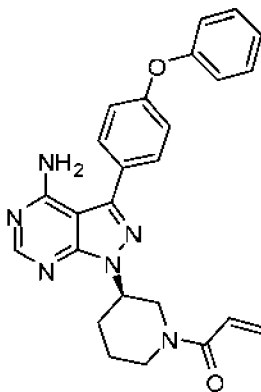
[0148] El término "combinación farmacéutica", tal como se usa en esta invención, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, el Compuesto 1 y un coagente, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, el Compuesto 1 y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo intermedios específicos, donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

[0149] En algunos casos, el Compuesto 1 cristalino se incorpora en composiciones farmacéuticas para proporcionar formas de dosificación oral sólidas, tales como polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

[0150] El ibrutinib se usa actualmente en la clínica en una dosis unitaria de 420 mg o 560 mg que se administra por vía oral en tres o cuatro cápsulas que comprenden 140 mg de ibrutinib por cápsula. Las formulaciones de comprimidos de alta carga permitirían la administración de un comprimido por dosis. Sin embargo, las formulaciones de comprimidos de alta carga que cumplen con las propiedades farmacéuticamente aceptables, tales como, compresibilidad adecuada, compatibilidad, fluidez del granulado, densidad del granulado, integridad durante la fabricación, envío y almacenamiento, dureza adecuada, estabilidad, tragabilidad y propiedades de disgregación cuando se administran, son considerablemente más difíciles de preparar que las formaciones de cápsulas debido a la cantidad limitada de excipientes que se pueden usar para ajustar las propiedades del comprimido. Además, las formulaciones de comprimidos tienden a tener una $C_{m\acute{a}x}$ más baja en comparación con las formulaciones de cápsulas debido al procedimiento de su disgregación y absorción después de la administración, especialmente para ibrutinib que tiene una solubilidad en agua muy baja. Es un desafío preparar formulaciones de comprimidos de alta carga de ibrutinib que posean propiedades farmacéuticamente aceptables y propiedades PK deseadas, como una $C_{m\acute{a}x}$ alta.

[0151] A continuación, se describen aspectos e instancias adicionales de la descripción. Dichos aspectos y casos que constituyen la presente invención se definen según las reivindicaciones adjuntas.

- 5 **[0152]** En algunos casos, es una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde ibrutinib es un compuesto con la estructura del Compuesto 1,



Compuesto 1;

10

y donde la composición farmacéutica comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib.

- [0153]** En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende al menos alrededor del 20 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 20 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 30 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 40 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 40 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib. En otro caso, la composición farmacéutica comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, donde la composición farmacéutica comprende ingredientes tanto intragranulares como extragranulares. En otro caso, la composición farmacéutica comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, donde la composición farmacéutica se prepara usando un procedimiento de granulación en húmedo. En otro caso, la composición farmacéutica comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 35 **[0154]** Según la invención, las composiciones farmacéuticas se preparan mediante un procedimiento que comprende un procedimiento de granulación en húmedo.

- [0155]** En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido que comprende ibrutinib, donde la formulación de comprimido sólido comprende al menos alrededor del 20 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido que comprende ibrutinib, donde la formulación de comprimido sólido comprende de alrededor del 20 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 20 % p/p o el 30 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 40 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 30 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 40 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 40 % p/p a

alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0156] En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el uno o más excipientes están presentes en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 50 % p/p. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el uno o más excipientes están presentes en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 50 % p/p. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el uno o más excipientes están presentes en una cantidad de alrededor del 20 % p/p a alrededor del 40 % p/p. En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el uno o más excipientes están presentes en una cantidad de alrededor del 25 % p/p a alrededor del 40 % p/p.

[0157] En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde los uno o más excipientes se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa (por ejemplo, Dipac®), dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p, de alrededor del 8,5 % p/p o de alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, almidón pregelatinizado, almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona (por ejemplo, PVP K15, PVP K19, PVP K25, PVP K30, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 y Povidone® K-12). En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio (LSS). En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el

deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

[0158] En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y

los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0159] En otro caso, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p; celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p; polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y

los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p; lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p; dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0160] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde los uno o más excipientes se seleccionan de entre el grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones

modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o

5 alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa

10 microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p, alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina

15 está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como

20 crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos

25 casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p.

30 En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos,

35 al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el

40 lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

45 **[0161]** En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio,

50 dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;

55 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y

hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y

60 los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;

65 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p

a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del
 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 5 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4
 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0162] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de
 alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares;
 donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio,
 10 polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril
 sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares
 comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor
 15 del 15 % p/p; celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de
 alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p; polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a
 alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 %
 p/p a alrededor del 7 % p/p; y lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 %
 20 p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y

los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p
 25 a alrededor del 3 % p/p; lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p
 o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p; dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4
 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del
 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0163] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de
 alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
 donde los uno o más excipientes se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes
 disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En
 35 algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos,
 maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones
 modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En
 algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor
 del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p.
 40 En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o
 alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es
 celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor
 del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del
 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor
 45 del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa
 microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del
 6 % p/p, alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa
 microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del
 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p.
 50 En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina
 está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un
 excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que
 consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa,
 croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada,
 55 croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como
 crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente
 disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a
 alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del
 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de
 60 alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos
 casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de
 alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En
 algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de
 alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor
 65 del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p.

En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

[0164] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y

los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0165] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p; polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p; croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y

los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p; lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p; celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p; dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0166] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde los uno o más excipientes se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como crosopovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

[0167] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p

a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;

5 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;

dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y

10 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0168] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

20 lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p;

celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;

polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;

25 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y

lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y

30 los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;

35 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p;

dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y

estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

40

[0169] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde los uno o más excipientes se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p.

50 En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p.

55 En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p.

60 En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada,

65 croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como

crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de
5 alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor
10 del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p,
15 alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos
20 un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de
25 magnesio.

[0170] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e
30 hidroxipropilcelulosa; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
35 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
40 hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y

los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
45 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
50 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0171] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares;
55 donde los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
60 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
65

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y
lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:

5

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;

lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p;

10

dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y

estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

15 **[0172]**

En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

a) de alrededor del 69 % p/p a alrededor del 71 % p/p de ibrutinib;

b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de monohidrato de lactosa;

c) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p de celulosa microcristalina;

20

d) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p de polivinilpirrolidona;

e) de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p de croscarmelosa sódica;

f) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 4 % p/p de lauril sulfato de sodio;

g) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y

h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

25

[0173]

Según la invención, la formulación es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

a) un 70 % p/p de ibrutinib;

30

b) un 14 % p/p de monohidrato de lactosa;

c) un 5 % p/p de celulosa microcristalina;

d) un 2 % p/p de polivinilpirrolidona;

e) un 7 % p/p de croscarmelosa sódica;

f) un 1 % de lauril sulfato de sodio;

35

g) un 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y

h) un 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0174]

En un caso, la formulación de comprimido es como se describió anteriormente y la croscarmelosa sódica es de alrededor del 5 % intra y alrededor del 2 % extra. En otro caso, el lauril sulfato de sodio es alrededor del 1 % intra y alrededor del 0 % extra.

40

[0175]

En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

a) alrededor del 70 % p/p de ibrutinib;

45

b) alrededor del 14 % p/p de monohidrato de lactosa;

c) alrededor del 2 % p/p de celulosa microcristalina;

d) alrededor del 2 % p/p de polivinilpirrolidona;

e) alrededor del 7 % p/p de croscarmelosa sódica;

f) alrededor del 4 % p/p de lauril sulfato de sodio;

50

g) alrededor del 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y

h) alrededor del 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0176]

En un caso, la formulación de comprimido es como se describió anteriormente y la croscarmelosa sódica es de alrededor del 5 % intra y alrededor del 2 % extra. En otro caso, el lauril sulfato de sodio es alrededor de 1 % intra y alrededor de 3 % extra.

55

[0177]

En otro caso, el comprimido sólido de carga alta comprende lactosa, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

60

a) de alrededor del 65 % p/p a alrededor del 75 % p/p o alrededor del 70 % p/p de ibrutinib;

b) de alrededor del 14 % p/p a alrededor del 18 % p/p o alrededor del 16 % p/p de monohidrato de lactosa;

c) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p o alrededor del 2 % p/p de polivinilpirrolidona;

d) de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p o alrededor del 1 % p/p de lauril sulfato de sodio;

65

e) de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 15 % p/p o alrededor del 10 % p/p de crospovidona;

f) de alrededor del 0,3 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o alrededor del 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
g) de alrededor del 0,3 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o alrededor del 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0178] En otro caso, es una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- a) de alrededor del 59 % p/p a alrededor del 61 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor de 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p de croscarmelosa sódica;
- e) de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 7 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- f) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- g) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0179] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 934 mg.

[0180] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- a) de alrededor del 59 % p/p a alrededor del 61 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 14 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 14 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 3 % p/p de croscarmelosa sódica (intragranular);
- e) de alrededor del 0,8 % p/p a alrededor del 1,2 % p/p de hidroxipropilcelulosa;
- f) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 3 % p/p de croscarmelosa sódica (extragranular);
- g) de alrededor del 5,5 a alrededor del 6,5 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- i) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0181] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 934 mg.

[0182] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende:

- a) de alrededor del 69 % p/p a alrededor del 71 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 9 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 8 a alrededor del 9 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 2,5 a alrededor del 3,5 % p/p de croscarmelosa sódica (intragranular);
- e) de alrededor del 2,5 a alrededor del 3,5 % p/p de croscarmelosa sódica (extragranular);
- g) de alrededor del 5,5 a alrededor del 6,5 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- i) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0183] En algunos casos de un comprimido descrito en esta invención, el peso total del comprimido es de alrededor de 50 mg a alrededor de 1,2 g, tal como alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 800 mg o alrededor de 1,2 g, o cualquier intervalo entre dos valores cualquiera, incluidos los criterios de valoración. En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 800 mg.

[0184] En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en una cantidad de alrededor de 35 mg a alrededor de 840 mg por comprimido, tal como alrededor de 35 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 420 mg, alrededor de 560 mg o alrededor de 840 mg, o cualquier intervalo entre dos valores cualquiera, incluidos los criterios de valoración. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en una cantidad de alrededor de 560 mg. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, el ibrutinib está en forma micronizada. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, la formulación se usa para una dosificación de una vez al día. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención, la formulación está en una forma de dosificación oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de ibrutinib.

[0185] Según la invención, las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta se preparan mediante un procedimiento que comprende un procedimiento de granulación en húmedo.

[0186] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0187] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad autoinmune en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención. En algunos casos, la enfermedad autoinmune es la artritis reumatoide o el lupus. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar la artritis reumatoide en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el lupus en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0188] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad heteroinmune en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0189] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención. En algunos casos, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B. En algunos casos, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B y el trastorno proliferativo de células B es un linfoma difuso de células B grandes, un linfoma folicular o una leucemia linfocítica crónica. En algunos casos, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B y el trastorno proliferativo de células B es un linfoma difuso de células B grandes. En algunos casos, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B y el trastorno proliferativo de células B es un linfoma folicular.

[0190] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es una neoplasia maligna de células B. En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B y la neoplasia maligna de células B se selecciona de entre leucemia linfocítica crónica (CLL)/linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y mieloma múltiple. En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B y la neoplasia maligna de células B es una leucemia linfocítica crónica (CLL)/un linfoma linfocítico pequeño (SLL). En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B y la neoplasia maligna de células B es un linfoma de células del manto (MCL). En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B y la neoplasia maligna de células B es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En algunos casos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B y la neoplasia maligna de células B es mieloma múltiple.

[0191] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma, leucemia o un tumor sólido. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es una leucemia. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un tumor sólido.

[0192] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma difuso de células B grandes, un linfoma folicular, un linfoma linfocítico crónico, una leucemia linfocítica crónica, una leucemia prolinfocítica de células B, una linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, un linfoma esplénico de la zona marginal, un mieloma de células plasmáticas, un plasmacitoma, un linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal, un linfoma nodal de células B de la zona marginal, un linfoma de células del manto, un linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, un linfoma intravascular de células B grandes, un linfoma de efusión primaria, un linfoma/leucemia de Burkitt o una granulomatosis linfomatoide. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma difuso de células B grandes. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma folicular. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma linfocítico crónico. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es una leucemia linfocítica crónica. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es una leucemia prolinfocítica de células B. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma esplénico de la zona marginal. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un mieloma de células plasmáticas. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un plasmacitoma. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma de células B de la zona marginal nodal. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma de células del manto. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma de células B grandes mediastínico (tímico). En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma intravascular de células B grandes. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma de efusión primario. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es un linfoma/leucemia de Burkitt. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención, donde el cáncer es una granulomatosis linfomatoide.

40

[0193]

En algunos casos, la composición es para su uso en el tratamiento de un sarcoma o carcinoma. En algunos casos, la composición es para su uso en el tratamiento de un carcinoma. En algunos casos, la composición es para su uso en el tratamiento de un carcinoma. En algunos casos, el sarcoma se selecciona de entre rhabdomyosarcoma alveolar; sarcoma de la parte blanda alveolar; ameloblastoma; angiosarcoma; condrosarcoma; cordoma; sarcoma de células claras de tejidos blandos; liposarcoma desdiferenciado; desmoide; tumor desmoplásico de células redondas pequeñas; rhabdomyosarcoma embrionario; fibrosarcoma epitelioides; hemangioendotelio epitelioide; sarcoma epitelioide; estesioblastoma; sarcoma de Ewing; tumor rabdoide extrarrenal; condrosarcoma mixoide extraesquelético; osteosarcoma extraesquelético; fibrosarcoma; tumor de células gigantes; hemangiopericitoma; fibrosarcoma infantil; tumor miofibroblástico inflamatorio; sarcoma de Kaposi; leiomyosarcoma de hueso; liposarcoma; liposarcoma de hueso; histiocitoma fibroso maligno (HFM); histiocitoma fibroso maligno (HFM) óseo; mesenquimoma maligno; tumor maligno de la vaina nerviosa periférica; condrosarcoma mesenquimal; mixofibrosarcoma; liposarcoma mixoide; sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio; neoplasias con diferenciación de células epitelioides perivasculares; osteosarcoma; osteosarcoma parosteal; neoplasia con diferenciación de células epitelioides perivasculares; osteosarcoma del periostio; liposarcoma pleomórfico; rhabdomyosarcoma pleomórfico; tumor neuroectodérmico primitivo (Primitive Neuroectodermal Tumor, PNET)/extraesquelético de Ewing; rhabdomyosarcoma; liposarcoma de células redondas; osteosarcoma de células pequeñas; tumor fibroso solitario; sarcoma sinovial; osteosarcoma telangiectásico. En algunos casos, el carcinoma se selecciona de entre adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma de células grandes o carcinoma de células pequeñas. En algunos casos, el tumor sólido se selecciona de entre cáncer anal; cáncer de apéndice; cáncer del conducto biliar (es decir, colangiocarcinoma); cáncer de vejiga; tumor cerebral; cáncer de mama; cáncer de mama amplificado por HER2; cáncer de cuello uterino; cáncer de colon; cáncer de sitio primario desconocido (Cancer of Unknown Primary, CUP); cáncer de esófago; cáncer de ojo; cáncer de trompa de Falopio; cáncer de riñón; carcinoma de células renales; cáncer de hígado; cáncer de pulmón; meduloblastoma; melanoma; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer de páncreas; cáncer ductal pancreático; enfermedad paratiroidea; cáncer de pene; tumor hipofisario; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de piel; cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer de garganta; cáncer de

65

tiroides; cáncer de útero; cáncer de vagina; o cáncer vulvar. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer de mama. En algunos casos, el cáncer de mama es un carcinoma ductal invasivo, un carcinoma ductal in situ, un carcinoma lobular invasivo o un carcinoma lobular in situ. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer de páncreas. En algunos casos, el cáncer de páncreas es un adenocarcinoma o carcinoma de células de los islotes. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer colorrectal. En algunos casos, el cáncer colorrectal es un adenocarcinoma. En algunos casos, el tumor sólido es un pólipo de colon. En algunos casos, el pólipo de colon se asocia con una poliposis adenomatosa familiar. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer de vejiga. En algunos casos, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga de células de transición, un cáncer de vejiga de células escamosas o un adenocarcinoma. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer de pulmón. En algunos casos, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunos casos, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es un adenocarcinoma, un carcinoma de pulmón de células escamosas o un carcinoma de pulmón de células grandes. En algunos casos, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es un cáncer de pulmón de células grandes. En algunos casos, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células pequeñas. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer de próstata. En algunos casos, el cáncer de próstata es un adenocarcinoma o un carcinoma de células pequeñas. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer de ovario. En algunos casos, el cáncer de ovario es un cáncer de ovario epitelial. En algunos casos, el carcinoma es un cáncer de las vías biliares. En algunos casos, el cáncer del conducto biliar es un carcinoma del conducto biliar proximal o carcinoma del conducto biliar distal.

[0194] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar la mastocitosis en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

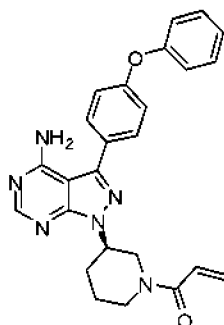
[0195] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar la osteoporosis o los trastornos de resorción ósea en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar la osteoporosis en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención. En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar trastornos de resorción ósea en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0196] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0197] En otro caso, se presenta un procedimiento para tratar el lupus en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o formulación farmacéutica descrita en esta invención.

[0198] En otro aspecto, se presenta un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica descrita en esta invención, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo.

[0199] En otro aspecto, se presenta un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el ibrutinib es un compuesto con la estructura del Compuesto 1,



Compuesto 1;

el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo; y la composición farmacéutica comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib.

[0200] En otro caso, se presenta un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 30 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta un

procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 40 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 40 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib. En otro caso, se presenta un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y la composición farmacéutica comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib.

[illegible]

[0202] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib o de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad total de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 50 % p/p, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 %

- p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad total de no más de alrededor del 50 % p/p, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables
- 5 presentes en una cantidad total de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 50 % p/p, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad total de alrededor del 20 % p/p a alrededor del 50 % p/p, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo.
- 10 En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad total de alrededor del 20 % p/p a alrededor del 40 % p/p, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p
- 15 de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables presentes en una cantidad total de alrededor del 25 % p/p a alrededor del 40 % p/p, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo.

- [0203]** En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables
- 20 seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos
- 25 casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad
- 30 de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente
- 35 comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se
- 40 selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una
- 45 cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de
- 50 alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el
- 55 tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está
- 60 presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p
- 65 o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa

microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

[0204] En otros casos, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido

5 sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de

10 comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;

15 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y

20 hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;

25 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;

dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y

estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

30

[0205] En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y

35 croscarmelosa sódica, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende al menos el 50 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden:

40 lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p;

celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;

45 polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;

croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y

lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:

50 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;

lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p;

55 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y

estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0206] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de

60 carga alta que comprende de alrededor de 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol,

65 sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa

- microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p, o alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
- 45 **[0207]** En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, del
- 55 lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
- celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
- croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
- 60 hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
- croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
- 65 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p

a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del
 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 5 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del
 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0208] En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido
 de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto
 intragranulares como extragranulares; donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en
 10 húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio,
 polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril
 sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento
 para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a
 alrededor del 90 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo
 15 y los excipientes intragranulares comprenden:

lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor
 del 15 % p/p;
 20 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del
 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
 polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a
 alrededor del 3 % p/p;
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del
 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y
 25 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p
 a alrededor del 1,5 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p
 a alrededor del 3 % p/p;
 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p
 30 a alrededor del 4 % p/p;
 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del
 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del
 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0209] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de
 carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes
 farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes
 40 disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos, donde el procedimiento comprende un procedimiento de
 granulación en húmedo. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se
 selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol,
 sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa
 microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es
 lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor
 45 del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente
 es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos
 casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa
 microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del
 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 %
 50 p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor
 del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa
 microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 %
 p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos
 casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa
 55 microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la
 lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una
 cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente
 disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural,
 un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa
 60 sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón
 reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona
 reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa
 sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de
 alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del
 65 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor

del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a
5 alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p,
10 de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del
15 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina,
20 polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

[0210] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto intragranulares como extragranulares, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en
25 húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, del
30

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
35 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
40 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del
45 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0211] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto intragranulares como extragranulares, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en
50 húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 50 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden:
55

lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
60 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
65 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del

- 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y
 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p;
 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 10 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0212] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre el grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

[0213] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor de del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib y excipientes tanto

intragranulares como extragranulares, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, del

lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
 10 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
 hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
 20 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

25 **[0214]** En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto intragranulares como extragranulares, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 80 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden:

35 lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
 celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
 40 polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p; croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y
 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p;
 50 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

55 **[0215]** En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes y tensioactivos, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo. En algunos casos, al menos un excipiente es un diluyente. En algunos casos, el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunos casos, el diluyente es celulosa. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es lactosa; y la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos

- casos, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 1 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p. En algunos casos, el diluyente es celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p o alrededor del 8,5 % p/p o alrededor del 14 % p/p. En algunos casos, el diluyente comprende lactosa y celulosa microcristalina. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 15 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, la lactosa está presente en una cantidad de alrededor del 14 % p/p y la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un agente disgregante. En algunos casos, el agente disgregante se selecciona de entre el grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla y una goma. En algunos casos, el agente disgregante es croscarmelosa sódica; y la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un aglutinante. En algunos casos, el aglutinante es polivinilpirrolidona. En algunos casos, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p. En algunos casos, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa; y la hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 0 a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p. En algunos casos, la formulación comprende lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa. En algunos casos, al menos un excipiente es un tensioactivo. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunos casos, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 0,5 a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 a alrededor del 4 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un deslizante. En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal). En algunos casos, el deslizante es sílice (dióxido de silicio coloidal) y la sílice (dióxido de silicio coloidal) está presente en una cantidad de alrededor del 0 a alrededor del 5 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, al menos un excipiente es un lubricante. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio. En algunos casos, el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio está presente en una cantidad de alrededor del 0,01 % p/p a alrededor del 5 % p/p, del 0,01 % p/p a alrededor del 2 % p/p, del 0,1 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p. En algunos casos, los excipientes comprenden lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
- 40 **[0216]** En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa; y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden:
- 50 lactosa, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 14 % p/p;
celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 20 % p/p, de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 20 % p/p o de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
- 55 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 4 % p/p; y
hidroxipropilcelulosa, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,1 % p/p o de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
- 60 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p o de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 4 % p/p a alrededor del 8 % p/p o de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 6 % p/p;
- 65 dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y

estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,1 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p, de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0217] En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido

5 de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, y excipientes tanto intragranulares como extragranulares; donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden lactosa, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica, y los excipientes extragranulares comprenden croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En otro caso, se proporciona un procedimiento
10 para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende de alrededor del 60 % p/p a alrededor del 75 % p/p de ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo y los excipientes intragranulares comprenden:

15 lactosa, en una cantidad de alrededor del 10 % p/p a alrededor del 20 % p/p o alrededor del 12 % p/p a alrededor del 15 % p/p;
celulosa microcristalina, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p, de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p;
polivinilpirrolidona, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
20 croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 3 % p/p a alrededor del 7 % p/p; y
lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 2 % p/p, de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p; y los excipientes extragranulares comprenden:
croscarmelosa sódica, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 5 % p/p, de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p;
25 lauril sulfato de sodio, en una cantidad de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 10 % p/p o de alrededor del 0 % p/p a alrededor del 4 % p/p;
dióxido de silicio coloidal, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p; y
30 estearato de magnesio, en una cantidad de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,8 % p/p o de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p.

[0218] En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en

35 húmedo, y la formulación comprende:

a) de alrededor del 69 % p/p a alrededor del 71 % p/p de ibrutinib;
b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de lactosa;
c) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 5 % p/p de celulosa microcristalina;
40 d) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p de polivinilpirrolidona;
e) de alrededor del 6 % p/p a alrededor del 8 % p/p de croscarmelosa sódica;
f) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 4 % p/p de lauril sulfato de sodio;
g) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

45

[0219] En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, y la formulación comprende:

50 a) alrededor del 70 % p/p de ibrutinib;
b) alrededor del 14 % p/p de lactosa;
c) alrededor del 5 % p/p de celulosa microcristalina;
d) alrededor del 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
e) alrededor del 7 % p/p de croscarmelosa sódica;
55 f) alrededor del 1 % p/p de lauril sulfato de sodio;
g) alrededor del 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
h) alrededor del 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0220] En otro caso, se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, y la formulación comprende:

a) alrededor del 70 % p/p de ibrutinib;
b) alrededor del 14 % p/p de lactosa;
65 c) alrededor del 2 % p/p de celulosa microcristalina;

- d) alrededor del 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
- e) alrededor del 7 % p/p de croscarmelosa sódica;
- f) alrededor del 4 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- g) alrededor del 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- h) alrededor del 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0221] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, y donde la formulación comprende:

- a) de alrededor del 65 % p/p a alrededor del 75 % p/p o alrededor del 70 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 14 % p/p a alrededor del 18 % p/p o alrededor del 16 % p/p de monohidrato de lactosa;
- c) de alrededor del 1 % p/p a alrededor del 3 % p/p o alrededor del 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
- d) de alrededor del 0,5 % p/p a alrededor del 1,5 % p/p o alrededor del 1 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- e) de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 15 % p/p o alrededor del 10 % p/p de crospovidona;
- f) de alrededor del 0,3 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o alrededor del 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- g) de alrededor del 0,3 % p/p a alrededor del 0,7 % p/p o alrededor del 0,5 % p/p de estearato de magnesio.

[0222] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, y donde la formulación comprende:

- a) de alrededor del 59 % p/p a alrededor del 61 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 15 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor de 4 % p/p a alrededor del 6 % p/p de croscarmelosa sódica;
- e) de alrededor del 5 % p/p a alrededor del 7 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- f) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- g) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0223] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 934 mg.

[0224] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, y donde la formulación comprende:

- a) de alrededor del 59 % p/p a alrededor del 61 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 14 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 13 % p/p a alrededor del 14 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 3 % p/p de croscarmelosa sódica (intragranular);
- e) de alrededor del 0,8 % p/p a alrededor del 1,2 % p/p de hidroxipropilcelulosa;
- f) de alrededor del 2 % p/p a alrededor del 3 % p/p de croscarmelosa sódica (extragranular);
- g) de alrededor del 5,5 a alrededor del 6,5 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- i) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0225] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 934 mg.

[0226] En otro caso, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el procedimiento comprende un procedimiento de granulación en húmedo, y donde la formulación comprende:

- a) de alrededor del 69 % p/p a alrededor del 71 % p/p de ibrutinib;
- b) de alrededor del 8 % p/p a alrededor del 9 % p/p de lactosa;
- c) de alrededor del 8 a alrededor del 9 % p/p de celulosa microcristalina;
- d) de alrededor del 2,5 a alrededor del 3,5 % p/p de croscarmelosa sódica (intragranular);
- e) de alrededor del 2,5 a alrededor del 3,5 % p/p de croscarmelosa sódica (extragranular);
- g) de alrededor del 5,5 a alrededor del 6,5 % p/p de lauril sulfato de sodio;
- h) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- i) de alrededor del 0,4 % p/p a alrededor del 0,6 % p/p de estearato de magnesio.

[0227] En algunos casos, el peso total de un comprimido es de alrededor de 800 mg.

[0228] En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención que comprenden ibrutinib y se preparan usando un procedimiento de granulación en húmedo, el ibrutinib está en una

cantidad de alrededor de 560 mg. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención que comprenden ibrutinib y se preparan usando un procedimiento de granulación en húmedo, el ibrutinib está en forma micronizada. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención que comprenden ibrutinib y se preparan usando un procedimiento de granulación en húmedo, la formulación se usa para una dosificación de una vez al día. En algunos casos de las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención que comprenden ibrutinib y se preparan usando un procedimiento de granulación en húmedo, la formulación está en una forma de dosificación oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de ibrutinib.

- 10 **[0229]** Además, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención, que incluyen el Compuesto 1, se pueden formular en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye, pero no se limita a, formas de dosificación oral sólidas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, comprimidos, polvos, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada. En algunos casos, los comprimidos descritos en esta invención son para liberación inmediata y no comprenden un agente de aumento de la viscosidad, tal como un poloxámero o behenato de glicerilo.

- 20 **[0230]** En algunos casos, las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención pueden tener la forma de un comprimido, lo que incluye un comprimido en suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de desintegración por mordida, un comprimido de desintegración rápida, un comprimido efervescente o un comprimido oblongo. En otros casos, la formulación farmacéutica está en polvo. En incluso otros casos, la formulación farmacéutica tiene forma de comprimido, incluyendo, entre otros, un comprimido de fusión rápida. Además, las formulaciones farmacéuticas descritas en esta invención se pueden administrar como una sola cápsula o en la forma de dosificación de múltiples cápsulas. En algunos casos, la formulación farmacéutica se administra en dos, tres o cuatro comprimidos.

- 30 **[0231]** En algunos casos, las composiciones descritas en esta invención se preparan mezclando partículas del Compuesto 1 con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla a granel como homogéneas, se quiere decir que las partículas del Compuesto 1 se dispersan uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Las dosificaciones unitarias individuales también pueden incluir recubrimientos de película, que se desintegran tras la ingestión oral o al entrar en contacto con el diluyente.

- 35 **[0232]** En algunos casos, el procedimiento de granulación en húmedo comprende granular la mezcla de ibrutinib y los excipientes intragranulares con un líquido de granulación, tal como agua purificada, en condiciones de granulación, tales como condiciones de granulación de alto cizallamiento, para formar gránulos.

- 40 **[0233]** En algunos casos, las composiciones o formulaciones descritas en esta invención se preparan mediante un procedimiento que comprende (1) mezclar ibrutinib con excipientes intragranulares tales como un relleno, un aglutinante, un disgregante y un tensioactivo; (2) granular la mezcla de ibrutinib y los excipientes intragranulares con agua purificada o una solución acuosa de aglutinante en condiciones de granulación de alto cizallamiento para formar gránulos; (3) secar los gránulos para formar gránulos secos; (4) moler los gránulos secos; (5) mezclar los gránulos molidos con los excipientes extragranulares tales como un relleno, un disgregante, un tensioactivo y un lubricante; y 45 (6) comprimir la mezcla de gránulos molidos y los excipientes extragranulares para formar comprimidos.

- [0234]** Las composiciones o formulaciones farmacéuticas descritas en esta invención pueden incluir además un agente aromatizante, un agente edulcorante, un colorante, un antioxidante, un conservante o una o más combinaciones de los mismos. En incluso otros aspectos, mediante el uso de procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^{ta} edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película que rodea la formulación del Compuesto 1. En un caso, algunas o todas las partículas del Compuesto 1 están recubiertas. En otro caso, algunas o todas las partículas del Compuesto 1 están microencapsuladas. En incluso otro caso, las partículas del Compuesto 1 no están microencapsuladas ni tampoco recubiertas.

- 55 **[0235]** Los antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones o formulaciones descritas en esta invención incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol.

- [0236]** Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los aditivos utilizados en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención. Por consiguiente, los aditivos enumerados anteriormente se deben tomar como meramente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las composiciones o formulaciones descritas en esta invención. Las cantidades de dichos aditivos pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica, según las propiedades particulares deseadas.

- 65 **[0237]** Los comprimidos son formas de dosificación sólidas preparadas mediante la compactación de la mezcla

a granel de las formulaciones descritas anteriormente. En varios casos, los comprimidos que están diseñados para su disolución en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otros casos, los comprimidos incluirán una película que rodea el comprimido final. En algunos casos, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del Compuesto 1 de la formulación. En otros casos, el recubrimiento de película ayuda al cumplimiento del paciente (por ejemplo, recubrimientos de Opadry® o el recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película que incluyen Opadry® típicamente varían de alrededor del 1 % a alrededor del 3 % del peso del comprimido. En otros casos, los comprimidos incluyen uno o más excipientes.

[0238]

En algunas realizaciones, las composiciones o formulaciones descritas en esta invención se pueden formular como formas de dosificación oral de liberación retardada recubiertas entéricamente, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en esta invención que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación recubierta entéricamente puede ser un comprimido/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, pastillas, perlas o partículas del principio activo y/u otros componentes de la composición, que están recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral recubierta entéricamente también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene pastillas, perlas o gránulos del vehículo sólido o la composición, que están recubiertos o no recubiertos.

[0239]

El término "liberación retardada", como se usa en esta invención, se refiere a la administración de modo que la liberación se pueda lograr en alguna ubicación generalmente predecible en el tracto intestinal más distal a la que se habría logrado si no hubiera habido alteraciones de liberación retardada. En algunos casos, el procedimiento para el retraso de la liberación es el recubrimiento. Cualquier recubrimiento entérico se debe aplicar a un espesor suficiente de modo tal que todo el recubrimiento no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a alrededor de 5, sino que lo haga a un pH de 5 o superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH se pueda usar como recubrimiento entérico en los procedimientos y composiciones descritos en esta invención para lograr la administración al tracto gastrointestinal inferior. En algunos casos, los polímeros descritos en esta invención son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, entre otros:

goma laca, también llamada laca purificada, un producto refinado que se obtiene de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios de pH >7;

Polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar según el grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series E, L, S, RL, RS y NE de Eudragit (Rohm Pharma) están disponibles solubilizadas en solvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. Las series RL, NE y RS de Eudragit son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se utilizan principalmente para la focalización en el colon. La serie E de Eudragit se disuelve en el estómago. Las series L, L-30D y S de Eudragit son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Derivados de celulosa. Los ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etilcelulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. El acetato ftalato de celulosa (CAP) se disuelve en pH >6. Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un CAP de pseudolátex secado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes en Aquateric pueden incluir plurónicos, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen: acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS); y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, son adecuados los grados de HPMCP tales como HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, entre otros, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a un pH 5,5, y AS-HG (HF), que se disuelve a un pH más alto. Estos polímeros se ofrecen como gránulos o como polvos finos para dispersiones acuosas; Ftalato de acetato de polivinilo (PVAP). El PVAP se disuelve en pH >5 y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos.

[0240]

En algunos casos, el recubrimiento puede contener, y usualmente lo hace, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que se conocen bien en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriethyl (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos generalmente contendrán el 10-25 % en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo, y triacetina. Para aplicar los recubrimientos se emplean técnicas de recubrimiento convencionales, tales como el recubrimiento por pulverización o en tambor. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

[0241]

Pueden añadirse colorantes, antiadherentes, tensioactivos, agentes antiespumantes, lubricantes (por

ejemplo, cera de carnauba o PEG) a los recubrimientos además de plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento, y para mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

[0242] En otros casos, las formulaciones descritas en esta invención, que incluyen el Compuesto 1, se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retraso controlado o en sitios específicos. Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para su uso con las formulaciones descritas en esta invención. Los ejemplos de dichos sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas a base de polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no basados en polímeros que son lípidos, incluidos esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos, o grasas neutras, tales como mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos usando aglutinantes convencionales, y similares. Véanse, por ejemplo, Liberman y col., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2^{da} ed., Vol. 1, págs. 209-214 (1990); Singh y col., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2^{da} ed., págs. 751-753 (2002); La patente de los EE. UU. No. 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 y 6.932.983, cada una de las cuales se incorpora específicamente como referencia.

[0243] En algunos casos, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen las partículas del Compuesto 1 y al menos un agente dispersante o un agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para su suspensión y, tras la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

[0244] Se debe apreciar que existe una superposición entre los aditivos enumerados anteriormente utilizados en las dispersiones o suspensiones acuosas descritas en esta invención, ya que los distintos profesionales del campo a menudo clasifican los aditivos de manera diferente, o el mismo aditivo se usa comúnmente para cualquiera de varias funciones diferentes. Por consiguiente, los aditivos enumerados anteriormente se deben tomar como meramente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formulaciones que se describen en esta invención. Las cantidades de dichos aditivos pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica, según las propiedades particulares deseadas.

Regímenes de dosificación y tratamiento

[0245] En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 que se administra a un mamífero es de 300 mg/día hasta, e incluyendo, 1000 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 que se administra a un mamífero es de 420 mg/día hasta, e incluyendo, 840 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 que se administra a un mamífero es de alrededor de 420 mg/día, alrededor de 560 mg/día o alrededor de 840 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 que se administra a un mamífero es de alrededor de 420 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 que se administra a un mamífero es de alrededor de 560 mg/día. En algunos casos, el AUC₀₋₂₄ del Compuesto 1 está entre alrededor del 150 y alrededor del 3500 ng*h/ml. En algunos casos, el AUC₀₋₂₄ del Compuesto 1 está entre alrededor del 500 y alrededor del 1100 ng*h/ml. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra por vía oral. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra a diario. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra una vez al día. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra cada dos días. En algunos casos, el Compuesto 1 es una terapia de mantenimiento.

[0246] El Compuesto 1 se puede utilizar en la preparación de medicamentos para la inhibición de Btk o un homólogo de la misma, o para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se beneficiarían, al menos en parte, de la inhibición de Btk o un homólogo de la misma, incluido un sujeto diagnosticado con una neoplasia maligna hematológica. Además, un procedimiento para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en esta invención en un sujeto que necesita dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho sujeto.

[0247] Las composiciones que contienen el Compuesto 1 se pueden administrar para tratamiento profiláctico, terapéutico o de mantenimiento. En algunos casos, las composiciones que contienen el Compuesto 1 se administran para aplicaciones terapéuticas (por ejemplo, se administran a un sujeto diagnosticado con una neoplasia maligna hematológica). En algunos casos, las composiciones que contienen el Compuesto 1 se administran para aplicaciones terapéuticas (por ejemplo, se administran a un sujeto susceptible o con riesgo de desarrollar una neoplasia maligna hematológica). En algunos casos, las composiciones que contienen el Compuesto 1 se administran a un paciente que está en remisión como terapia de mantenimiento.

[0248] Las cantidades del Compuesto 1 dependerán del uso (por ejemplo, terapéutico, profiláctico o de mantenimiento). Las cantidades de Compuesto 1 dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección,

la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. Se considera dentro de la experiencia de la técnica que uno determine dichas cantidades terapéuticamente efectivas mediante la experimentación de rutina (que incluye, entre otros, un ensayo clínico de aumento de dosis). En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de 300 mg/día hasta, e incluyendo, 1000 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de 420 mg/día hasta, e incluyendo, 840 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de 400 mg/día hasta, e incluyendo, 860 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de alrededor de 360 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de alrededor de 420 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de alrededor de 560 mg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de alrededor de 840 mg/día. En algunos casos, la cantidad del Compuesto 1 es de 2 mg/kg/día hasta, e incluyendo, 13 mg/kg/día. En algunos casos, la cantidad del Compuesto 1 es de 2,5 mg/kg/día hasta, e incluyendo, 8 mg/kg/día. En algunos casos, la cantidad del Compuesto 1 es de 2,5 mg/kg/día hasta, e incluyendo, 6 mg/kg/día. En algunos casos, la cantidad del Compuesto 1 es de 2,5 mg/kg/día hasta, e incluyendo, 4 mg/kg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de alrededor de 2,5 mg/kg/día. En algunos casos, la cantidad de Compuesto 1 es de alrededor de 8 mg/kg/día.

[0249] En un caso, la formulación en comprimidos de la descripción con 140 mg de dosis en perros produce una $C_{\text{máx}}$ de alrededor de 260 a 400 ng/ml (alimentado) y alrededor del 300 a 400 ng/ml (en ayunas). En otro caso, la formulación produce $C_{\text{máx}}$ de alrededor de 280 a 380 ng/ml (alimentado), y alrededor del 360 a 380 ng/ml (en ayunas). En un caso particular, la formulación produce $C_{\text{máx}}$ de alrededor de 290 ng/ml (alimentado) y alrededor del 370 ng/ml (en ayunas). En otro caso particular, la formulación produce $C_{\text{máx}}$ de alrededor de 370 ng/ml (alimentado) y alrededor del 370 ng/ml (en ayunas). En un caso, la formulación es una formulación de granulación en húmedo. En un caso, la formulación de comprimido es la formulación BK02, BK21A o BK21B. En un caso particular, la formulación de comprimido es la Formulación BK21A. En otro caso particular, la formulación de comprimidos es la Formulación BK21B. (Tabla 1E y 1F).

[0250] En un caso, la formulación en comprimidos de la descripción con 140 mg de dosis en perros produce un AUC de alrededor de 850 a 1050 ng*h/ml (alimentado), y alrededor de 850 a 1050 ng*h/ml (en ayunas). En otro caso, la formulación produce un AUC de alrededor de 870 a 1050 ng*h/ml (alimentado), y alrededor del 840 a 1000 ng*h/ml (en ayunas). En un caso particular, la formulación produce un AUC de alrededor de 875 ng*h/ml (alimentado), y alrededor del 1000 ng*h/ml (en ayunas). En otro caso particular, la formulación produce un AUC de alrededor de 1000 ng*h/ml (alimentado), y alrededor del 850 ng*h/ml (en ayunas). En un caso, la formulación es una formulación de granulación en húmedo. En un caso, la formulación de comprimido es la formulación BK02, BK21A o BK21B. En un caso particular, la formulación de comprimido es la Formulación BK21A. En otro caso particular, la formulación de comprimidos es la Formulación BK21B. (Tabla 1E y 1F).

[0251] En un caso, la formulación de comprimido de la descripción con 140 mg de dosis en perros produce un valor de $\%F_{\text{ref}}$ (comprimido/cápsula) ($C_{\text{máx}}$) de alrededor de 150-250 (alimentado) y 100-160 (en ayunas). En un caso particular, la formulación produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (comprimido/cápsula) ($C_{\text{máx}}$) de alrededor de 170 (alimentado) y alrededor del 110 (en ayunas). En otro caso particular, la formulación produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (comprimido/cápsula) ($C_{\text{máx}}$) de alrededor de 230 (alimentado) y alrededor del 150 (en ayunas). En un caso, la formulación es una formulación de granulación en húmedo. En un caso, la formulación de comprimido es la formulación BK02, BK21A o BK21B. En un caso particular, la formulación de comprimido es la Formulación BK21A. En otro caso particular, la formulación de comprimidos es la Formulación BK21B. (Tabla 1E y 1F).

[0252] En un caso, la formulación en comprimidos de la descripción con 140 mg de dosis en perros produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (comprimido/cápsula) (AUC) de alrededor de 110-150 (alimentado) y 100-140 (en ayunas). En un caso particular, la formulación produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (comprimido/cápsula) (AUC) de alrededor de 120 (alimentado) y alrededor del 110 (en ayunas). En otro caso particular, la formulación produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (comprimido/cápsula) (AUC) de alrededor de 150 (alimentado) y alrededor del 130 (en ayunas). En un caso, la formulación es una formulación de granulación en húmedo. En un caso, la formulación de comprimido es la formulación BK02, BK21A o BK21B. En un caso particular, la formulación de comprimido es la Formulación BK21A. En otro caso particular, la formulación de comprimidos es la Formulación BK21B. (Tabla 1E y 1F).

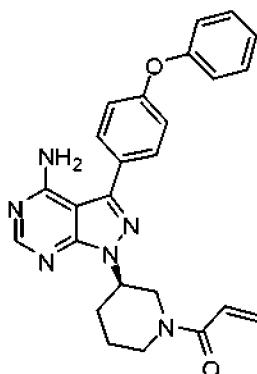
[0253] En un caso, la formulación en comprimidos de la descripción con 140 mg de dosis en perros produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (alimentado/en ayunas) ($C_{\text{máx}}$) de alrededor de 90-105. En un caso particular, la formulación produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (alimentado/en ayunas) ($C_{\text{máx}}$) de alrededor de 95. En otro caso particular, la formulación produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (alimentado/en ayunas) ($C_{\text{máx}}$) de alrededor de 100. En un caso, la formulación es una formulación de granulación en húmedo. En un caso, la formulación de comprimido es la formulación BK02, BK21A o BK21B. En un caso particular, la formulación de comprimido es la Formulación BK21A. En otro caso particular, la formulación de comprimidos es la Formulación BK21B. (Tabla 1E y 1F).

[0254] En un caso, la formulación en comprimidos de la descripción con 140 mg de dosis en perros produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (alimentación/ayuno) (AUC) de alrededor de 90-140. En un caso particular, la formulación produce un valor de $\%F_{\text{rel}}$ (alimentado/en ayunas) (AUC) de alrededor de 100. En un caso, la formulación es una formulación de granulación en húmedo. En un caso, la formulación de comprimido es la formulación BK02, BK21A o BK21B. En

un caso particular, la formulación de comprimido es la Formulación BK21A. En otro caso particular, la formulación de comprimidos es la Formulación BK21B. (Tabla 1E y 1F).

[0255] En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención incluyen alrededor de 140 mg del Compuesto 1. En algunos casos, se prepara una formulación de comprimido que incluye alrededor de 140 mg del Compuesto 1. En algunos casos, 2, 3, 4 o 5 de las formulaciones de comprimidos se administran a diario. En algunos casos, 3 o 4 de las cápsulas se administran a diario. En algunos casos, el comprimido se administra una vez al día. En algunos casos, las cápsulas se administran una vez al día. En otros casos, el comprimido se administra varias veces al día.

[0256] En otro aspecto, se presenta una formulación de comprimido sólido de carga alta que comprende ibrutinib, donde el ibrutinib es un compuesto con la estructura del Compuesto 1,



Compuesto 1;

y el comprimido comprende alrededor de 560 mg de ibrutinib.

[0257] En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de alta carga donde el comprimido se utiliza para una dosificación oral de una vez al día. Las formulaciones de comprimidos sólidos de carga alta descritas en esta invención hacen posible la administración de un comprimido al día y contienen una gran cantidad de ibrutinib por comprimido de alrededor de 420 mg a alrededor de 840 mg, tal como alrededor de 420 mg, alrededor de 560 mg o alrededor de 840 mg, o cualquier intervalo entre dos valores cualquiera, incluidos los criterios de valoración. En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta donde el comprimido comprende 560 mg de ibrutinib. En otro caso, se trata de una formulación de comprimido sólido de carga alta, donde ibrutinib está en forma micronizada.

[0258] En algunos casos, el Compuesto 1 se administra a diario. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra cada dos días.

[0259] En algunos casos, el Compuesto 1 se administra una vez al día. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra dos veces al día. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra tres veces al día. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra cuatro veces al día.

[0260] En algunos casos, el Compuesto 1 se administra hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o elección individual. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra a diario hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o elección individual. En algunos casos, el Compuesto 1 se administra cada dos días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o elección individual.

[0261] En el caso de que el estado del paciente mejore, a discreción del médico, la administración de los compuestos puede administrarse continuamente; alternatively, la dosis de fármaco que se administra puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La duración del descanso farmacológico puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de dosis durante un descanso farmacológico puede ser del 10 % al 100 %, incluyendo, únicamente a modo de ejemplo, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 %.

[0262] Una vez que se ha producido una mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel donde se retenga la enfermedad, trastorno o afección mejorada. Sin embargo,

los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[0263] La cantidad de un agente dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, sin embargo, se puede determinar de manera rutinaria de una manera conocida en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración y el sujeto o huésped que se está tratando. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg por día o de alrededor de 1-1500 mg por día. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o como dosis divididas que se administran simultáneamente (o durante un corto periodo de tiempo) o en intervalos adecuados, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0264] Las composiciones o formulaciones farmacéuticas descritas en esta invención pueden estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En la forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria puede estar en forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones de suspensión acuosa se pueden envasar en recipientes no recerrables de dosis única. De manera alternativa, se pueden usar recipientes recerrables de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. En algunos casos, cada forma de dosificación unitaria comprende 140 mg del Compuesto 1. En algunos casos, a un individuo se le administra 1 forma de dosificación unitaria por día. En algunos casos, a un individuo se le administran 2 formas de dosificación unitarias por día. En algunos casos, a un individuo se le administran 3 formas de dosificación unitarias por día. En algunos casos, a un individuo se le administran 4 formas de dosificación unitarias por día.

[0265] Los intervalos anteriores son meramente sugestivos, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y las desviaciones considerables de estos valores recomendados no son poco frecuentes. Dichas dosis pueden alterarse dependiendo de una serie de variables, no limitadas a la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se está tratando y el juicio del médico.

[0266] La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, entre otros, la determinación de LD₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50v% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales se pueden utilizar en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con una toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Terapia de combinación

[0267] En determinados casos, es adecuado administrar el Compuesto 1 en combinación con otro agente terapéutico.

[0268] En un caso, las composiciones y procedimientos descritos en esta invención también se usan en conjunto con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular contra la afección que se está tratando. En general, las composiciones descritas en esta invención y, en casos donde se emplea una terapia de combinación, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica y, debido a las diferentes características físicas y químicas, se pueden administrar por diferentes rutas. En un caso, la administración inicial se realiza de acuerdo con los protocolos establecidos y, a continuación, en función de los efectos observados, la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración, se modifican aún más.

[0269] En varios casos, los compuestos se administran concurrentemente (por ejemplo, en simultáneo, esencialmente en simultáneo o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o en una secuencia, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, el estado del paciente y la elección real de los compuestos usados. En ciertos casos, la determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se basa en la evaluación de la enfermedad que se está tratando y el estado del paciente del paciente.

[0270] Para las terapias de combinación descritas en esta invención, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se está tratando, etc.

[0271] Los compuestos individuales de dichas combinaciones se administran secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En un caso, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la materia valorarán cuáles son las dosis adecuadas de los agentes terapéuticos conocidos.

5

[0272] Las combinaciones a las que se hace referencia en esta invención se presentan convenientemente para su uso en forma de composiciones farmacéuticas junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 **[0273]** En esta invención, se describe que, en determinados casos, el procedimiento está destinado a tratar un cáncer en un individuo que lo necesita, que comprende: administrar al individuo una cantidad del Compuesto 1. En algunos casos, el procedimiento comprende además administrar un segundo régimen de tratamiento contra el cáncer.

[0274] En algunos casos, la administración de un inhibidor de Btk antes de un segundo régimen de tratamiento
15 contra el cáncer reduce las reacciones mediadas por el sistema inmunitario al segundo régimen de tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, la administración del Compuesto 1 antes de ofatumumab reduce las reacciones mediadas por el sistema inmunitario a ofatumumab.

[0275] En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende un agente
20 quimioterapéutico, un esteroide, un agente inmunoterapéutico, una terapia dirigida o una combinación de los mismos. En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende un inhibidor de la vía del receptor de linfocitos B. En algunos casos, el inhibidor de la vía del receptor de linfocitos B es un inhibidor de CD79A, un inhibidor de CD79B, un inhibidor de CD19, un inhibidor de Lyn, un inhibidor de Syk, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Blnk, un inhibidor de PLCy, un inhibidor de PKCp o una combinación de los mismos. En algunos casos, el segundo
25 régimen de tratamiento contra el cáncer comprende un anticuerpo, un inhibidor de la señalización del receptor de células B, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de IAP, un inhibidor de mTOR, una inmunquimioterapia, un radioinmunoterapéutico, un agente que daña el ADN, un inhibidor del proteosoma, un inhibidor de Cyp3A4, un inhibidor de histona desacetilasa, un inhibidor de proteína quinasa, un inhibidor de Hedgehog, un inhibidor de Hsp90, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de Jak1/2, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de PKC, un inhibidor de PARP
30 o una combinación de los mismos.

[0276] En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende clorambucilo, ifosfamida, doxorubicina, mesalazina, talidomida, lenalidomida, temsirolimus, everolimus, fludarabina, fostamatinib, paclitaxel, docetaxel, ofatumumab, rituximab, dexametasona, prednisona, CAL-101, ibritumomab, tositumomab, bortezomib,
35 pentostatina, endostatina, EPOCH-R, DA-EPOCH-R, rifampicina, selinexor, gemcitabina, obinutuzumab, carmustina, citarabina, melfalán, ublituximab, palbociclib, ACP-196 (Acerta Pharma BV), TGR-1202 (TG Therapeutics, Inc.), TEDDI, TEDD, MEDI4736 (AstraZeneca), ABT-0199 (AbbVie), CC-122 (Celgene Corporation), LD-AraC, ketoconazol, etopósido, carboplatino, moxifloxacina, citrovorum, metotrexato, filgrastim, mesna, vincristina, ciclofosfamida, eritromicina, voriconazol, nivolumab, o una combinación de los mismos.

40

[0277] En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina y prednisona y, opcionalmente, rituximab.

[0278] En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende bendamustina y
45 rituximab.

[0279] En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

50 **[0280]** En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende ciclofosfamida, vincristina y prednisona, y opcionalmente, rituximab.

[0281] En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisolona y, opcionalmente, rituximab.

55

[0282] En algunos casos, el segundo régimen de tratamiento contra el cáncer comprende dexametasona y lenalidomida.

[0283] En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende un inhibidor del proteasoma. En
60 algunos casos, el segundo tratamiento comprende bortezomib. En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende una epoxicetona. En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende epoxomicina. En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende una epoxicetona tetrapeptídica. En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende carfilzomib. En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende disulfiram, epigallocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONX 0912m CEP-
65 18770, MLN9708 o MG132.

[0284] En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende un inhibidor de Cyp3A4. En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona. En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende

5 ketoconazol.

[0285] En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende un inhibidor de la cinasa Janus (JAK). En algunos casos, el segundo tratamiento comprende Lestaurtinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, CYT387, Baricitinib o Pacritinib.

10

[0286] En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende un inhibidor de la histona desacetilasa (inhibidor de HDAC, HDI). En algunos casos, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende un ácido hidroxámico (o hidroxamato), tal como tricostatina A, vorinostat (SAHA), belinostat (PXD101), LAQ824 y panobinostat (LBH589), un tetrapéptido cíclico, tal como trapoxina B, un depsipéptido, una benzamida, tal como entinostat (MS-275), CI994 y mocetinostat (MGCD0103), una cetona electrófila o un compuesto de ácido alifático, tal como fenilbutirato y ácido valproico,

15

[0287] Los regímenes de tratamiento contra el cáncer adicionales incluyen mostazas nitrogenadas tales como, por ejemplo, bendamustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, prednimustina, trofosfamida; sulfonatos de alquilo, como busulfano, manosulfano, treosulfano; etileniminas, como carboquona, tiotepa, triaziquona; nitrosoureas, como carmustina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, semustina, estreptozocina; epóxidos tales como, por ejemplo, etoglucid; otros agentes alquilantes tales como, por ejemplo, dacarbazina, mitobronitol, pipobromano, temozolomida; análogos de ácido fólico tales como, por ejemplo, metotrexato, perimetrexed, pralatrexato, raltitrexed; análogos de purina tales como, por ejemplo, cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como, por ejemplo, azacitidina, capecitabina, carmofur, citarabina, decitabina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur; alcaloides de la vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina; derivados de podofilotoxina tales como, por ejemplo, etopósido, tenipósido; derivados de colchicina tales como, por ejemplo, demecolcina; taxanos tales como, por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, paclitaxel poliglumex; otros alcaloides vegetales y productos naturales tales como, por ejemplo, trabectedina; actinomicinas tales como, por ejemplo, dactinomicina; antraciclinas tales como, por ejemplo, aclarubicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, pirarubicina, valrubicina, zorubicina; otros antibióticos citotóxicos tales como, por ejemplo, bleomicina, ixabepilona, mitomicina, plicamicina; compuestos de platino tales como, por ejemplo, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, satra-platino; metilhidrazinas tales como, por ejemplo, procarbazona; sensibilizadores tales como, por ejemplo, ácido aminolevulínico, efaproxiral, aminolevulinato de metilo, porfímero sódico, temoporfina; inhibidores de proteína quinasa tales como, por ejemplo, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus; otros agentes antineoplásicos tales como, por ejemplo, alitretinoína, altretamina, amzacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, bexaroteno, bortezomib, celecoxib, denileucina difitox, estramustina, hidroxycarbamida, irinotecán, lonidamina, masoprocol, miltefosina, mitoguazona, mitotano, oblimersen, pegaspargasa, pentostatina, romidepsina, sitimageno ceradenovec, tiazofurina, topotecán, tretinoína, vorinostat; estrógenos tales como, por ejemplo, dietilestilbenol, etinilestradiol, fosfestrol, fosfato de poliestradiol; progestágenos tales como, por ejemplo, gestonorona, medroxiprogesterona, megestrol; análogos de la hormona liberadora de gonadotropina tales como, por ejemplo, buserelina, goserelina, leuporelina, triptorelina; antiestrógenos tales como, por ejemplo, fulvestrant, tamoxifeno, toremifeno; antiandrógenos tales como, por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida; inhibidores enzimáticos, aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol, vorozol; otros antagonistas hormonales tales como, por ejemplo, abarelix, degarelix; inmunoestimulantes tales como, por ejemplo, diclorhidrato de histamina, mifamurtida, pidotimod, plerixafor, roquinimex, timopentina; inmunosupresores tales como, por ejemplo, everolimus, gusperimus, leflunomida, ácido micofenólico, sirolimus; inhibidores de calcineurina tales como, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus; otros inmunosupresores tales como, por ejemplo, azatioprina, lenalidomida, metotrexato, talidomida; y

50 radiofármacos tales como, por ejemplo, iobenguano.

[0288] Los regímenes de tratamiento contra el cáncer adicionales incluyen interferones, interleucinas, factores de necrosis tumoral, factores de crecimiento o similares.

[0289] Los regímenes de tratamiento contra el cáncer adicionales incluyen inmunoestimulantes tales como, por ejemplo, ancestim, filgrastim, lenograstim, molgramostim, pegfilgrastim, sargramostim; interferones tales como, por ejemplo, interferón alfa natural, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n2, interferón beta natural, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b; interleucinas tales como, por ejemplo, aldesleucina, oprelvequina; otros inmunoestimulantes tales como, por ejemplo, la vacuna BCG, acetato de glatirámico, diclorhidrato de histamina, inmunocianina, lentinano, vacuna contra el melanoma, mifamurtida, pegademasa, pidotimod, plerixafor, poli I:C, poli ICLC, roquinimex, tasonermina, timopentina; inmunosupresores tales como, por ejemplo, abatacept, abetimus, alefacept, inmunoglobulina antilinfocito (caballo), inmunoglobulina antitimocito (conejo), eculizumab, efalizumab, everolimus, gusperimus, leflunomida, muromab-CD3, ácido micofenólico, natalizumab, sirolimus; inhibidores de TNF alfa tales como, por ejemplo, adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab; inhibidores de interleucina tales como, por ejemplo, anakinra,

65

basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, rilonacept, tocilizumab, ustekinumab; inhibidores de calcineurina tales como, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus; otros inmunosupresores tales como, por ejemplo, azatioprina, lenalidomida, metotrexato, talidomida.

5 **[0290]** Los regímenes de tratamiento contra el cáncer adicionales incluyen adalimumab, alemtuzumab, basiliximab, bevacizumab, cetuximab, certolizumab pegol, daclizumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, infliximab, muromonab-CD3, natalizumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab o similares, o una combinación de los mismos.

10 **[0291]** Los regímenes de tratamiento contra el cáncer adicionales incluyen anticuerpos monoclonales tales como, por ejemplo, alemtuzumab, bevacizumab, catumaxomab, cetuximab, edrecolomab, gemtuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab,, inmunosupresores, eculizumab, efalizumab, muromab-CD3, natalizumab; Inhibidores de TNF alfa tales como, por ejemplo, adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab,, inhibidores de interleucina, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, tocilizumab, ustekinumab, radiofármacos, ibritumomab tiuxetan, tositumomab; Otros Anticuerpos Monoclonales como, por ejemplo, abagovomab, adecatumumab, alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD30 X Mab2513, anticuerpo monoclonal anti-MET MetMab, apolizumab, apomab, arcitumomab, basiliximab, anticuerpo biespecífico 2B1, blinatumomab, brentuximab vedotina, capromab pendetida, cixutumumab, claudiximab, conatumumab, dacetuzumab, denosumab, eculizumab, epratuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, ganitumab, 20 gemtuzumab ozogamicina, glembatumumab, ibritumomab, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, lexatumumab, lintuzumab, lintuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, anticuerpo monoclonal CC49, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, oregovomab, pertuzumab, ramacurimab, ranibizumab, sipilizumab, sonepcizumab, tanezumab, tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tucotuzumab celmoleucina, veltuzumab, visilizumab, volociximab y zalutumumab.

25 **[0292]** Los regímenes de tratamiento contra el cáncer adicionales incluyen agentes que afectan el microentorno tumoral, tales como la red de señalización celular (por ejemplo, la vía de señalización del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la señalización del receptor de células B y el receptor de IgE). En algunos casos, el segundo agente es un inhibidor de la señalización de PI3K o un inhibidor de la cinasa syc. En un caso, el inhibidor de syk es R788. En otro caso, se trata de un inhibidor de PKCy tal como, únicamente a modo de ejemplo, enzastaurina.

[0293] En algunos casos, el agente terapéutico adicional comprende un analgésico tal como acetaminofeno.

30 **[0294]** En algunos casos, el agente terapéutico adicional comprende un agente seleccionado de: un inhibidor de LYN, SYK, JAK, PI3K, PLCy, MAPK, MEK o NFxB.

[0295] Los ejemplos de agentes que afectan al microentorno tumoral incluyen el inhibidor de señalización de PI3K, el inhibidor de la cinasa syc, los inhibidores de la proteína cinasa tales como, por ejemplo, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazonanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus; otros inhibidores de la 40 angiogénesis tales como, por ejemplo, GT-111, JI-101, R1530; otros inhibidores de cinasa tales como, por ejemplo, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, axitinib, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, bafetinib, BAHÍA 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, dinaciclib, lactato de dovitinib, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, fostamatinib disódico, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-45 406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, linifanib, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, EL 01919.Na, OSI-027, OSI-930, inhibidor de Btk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, progenipoiatina, R547, R763, ramucirumab, regorafenib, RO5185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XI ,228, XL281RO5126766, XL418, XI,765.

50 **[0296]** Otros ejemplos de agentes anticancerosos para su uso en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen los inhibidores de la señalización de proteína cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; los inhibidores de syk; los inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).

55 **[0297]** Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacidina; azetepa; azotomicina; batimastat; 60 benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; propirrimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de 65 droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina;

enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; Interferón alfa-2b; Interferón alfa-n1; Interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomil; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinipidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

[0298] Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos no codificantes; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilispermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflate; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiododidemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-di-oxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitetur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas estrogénicos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilomofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; insulina, tal como, por ejemplo, el inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1; agonistas del interferón; interferón; interleucinas; iobenguano; yodododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalaluro F; triacetato de laminarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos lipofílicos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisoflilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogarilo; merbarone; meterelina; metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+ pared celular de miobacterias sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresores tumorales múltiples 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelinea; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridronico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrullyn; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona;

oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoil-rizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; 5 clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y 10 hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; Retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señal; moduladores de transducción de señal; proteína de unión a antígeno 15 de cadena sencilla; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista peptídico intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; los glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; 20 tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor totipotente de células madre; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; Inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; 25 inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de los receptores de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, terapia génica con eritrocitos; velaesol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimulámero de zinostatina.

30 **[0299]** Incluso otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, de modo no taxativo, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de 35 pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

[0300] Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, meifalano, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de 40 alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

45 **[0301]** Los ejemplos de hormonas y antagonistas incluyen, entre otros, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilstilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoxima-esterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogos de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida).

50 **[0302]** Otros agentes que se pueden usar en los procedimientos y composiciones descritos en esta invención para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen los complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatino), la antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), la urea sustituida (por ejemplo, hidroxurea), el derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona), el supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

55 **[0303]** Los ejemplos de agentes anticancerígenos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que se pueden usar en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen, entre otros, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol (también conocido como R-55104), dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI- 60 980), vincristina, NSC-639829, discodermolida (también conocida como NVP- XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), altorhirtinas (tales como altorhirtina A y altorhirtina C), espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), epotilonas (como epotilona A, epotilona B, epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A 65 o dEpoA), epotilona D (también conocida como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), epotilona E, epotilona F, N-

óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), auristatina PE (también conocida como NSC-654663), soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia),
 5 LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ- 268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), criptoficina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-
 10 39.HCl), AC-7700 (ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067, (Tularik, también conocido como T-67, TL- 138067 y TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad Estatal de Kansas), H16 (Universidad Estatal de Kansas), oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Insituto Parker Hughes), fijianolida B, laulimalida, SPA-2
 15 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Escuela de Medicina de Mt. Sinai, también conocido como MF-569), narcosina (también conocida como NSC-5366), naspapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), hemiasterlina, 3-BAABU (Citoesqueleto/Escuela de Medicina de Mt. Sinai, también conocido como MF-191), TMPN (Universidad Estatal de Arizona), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), monsatrol, inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE
 20 (Citoesqueleto/Escuela de Medicina de Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), eleuterobins (como desmetileuterobin, desaileuterobin, isoeleuterobin A y Z-eleuterobin), caribaeosida, caribaeolina, halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), diozostatina, (-)-fenilhistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), mioseverina B,
 25 D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, trifluoroacetato de sal), (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (Ncl), fosfato sódico de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

[0304] Las formulaciones pueden usarse en cualquier combinación con uno o más de otros agentes
 30 antitromboembólicos para tratar o prevenir el trastorno tromboembólico (por ejemplo, accidente cerebrovascular). Los ejemplos de agentes antitromboembólicos incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa o activador de plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatrán (por ejemplo, dabigatrán etexilato), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxabán, DX-9065a, otamixabán, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747
 35 (prasugrel, LY640315), ximelagatrán o BIBR 1048.

[0305] En algunos casos, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de Bcl-2.

[0306] En algunos casos, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de puntos de control inmunitario.
 40 En algunos casos, el inhibidor del punto de control inmunitario es un inhibidor del ligando de muerte programada 1 (PD-L1, también conocido como B7-H1, CD274), Muerte programada 1 (PD-1), CTLA-4, PD-L2 (B7-DC, CD273), LAG3, TIM3, 2B4, A2aR, B7H1, B7H3, B7H4, BTLA, CD2, CD27, CD28, CD30, CD40, CD70, CD80, CD86, CD137, CD160, CD226, CD276, DR3, GAL9, GITR, HAVCR2, HVEM, IDO1, IDO2, ICOS (coestimulador inducible de células T), KIR, LAIR1, LUZ, MARCO (receptor de macrófagos con estructura colágena), PS (fosfatidilserina), OX-40,
 45 SLAM, APRETADO, VISTA, VTCN1, o cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3 o TIM3. En algunos casos, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1. En algunos casos, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-1. En algunos casos, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4. En algunos casos, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de LAG3. En algunos casos, el inhibidor
 50 de puntos de control inmunitario es un inhibidor de TIM3. En algunos casos, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-L2.

[0307] En algunos casos, las formulaciones se administran en combinación con un inhibidor de CD20. Los
 55 ejemplos de inhibidores de CD20 incluyen, entre otros, ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, rituximab, tositumomab y obinutuzumab.

[0308] En algunos casos, el agente anticancerígeno adicional usado en combinación con las formulaciones descritas en esta invención incluye inhibidores de CDK4 (por ejemplo, palbociclib).

60 **[0309]** En algunos casos, el agente adicional contra el cáncer es un inhibidor del proteosoma. En algunos casos, el inhibidor del proteosoma se selecciona de entre bortezomib o carfilzomib

[0310] En algunos casos, el agente contra el cáncer adicional que se puede administrar en combinación con
 65 las formulaciones es un inhibidor de HDAC. En algunos casos, el inhibidor de HDAC es abexinostat o una sal del mismo. En algunos casos, el abexinostat o una sal del mismo es abexinostat HCl. En algunos casos, el abexinostat o

una sal del mismo es tosilato de abexinostat.

[0311] En algunos casos, el agente contra el cáncer adicional que se puede administrar en combinación con las formulaciones es un inhibidor de MALT1, inhibidor de MCL-1, inhibidor de IDH1, inhibidor de TLR o inhibidor de PIM.

[0312] En algunos casos, el agente anticancerígeno adicional que se puede administrar en combinación con las formulaciones es un agente inmunomodulador. Los ejemplos de agentes inmunomoduladores incluyen, entre otros, lenalidomida, talidomida y pomalidomida.

[0313] Cuando el individuo sufre o está en riesgo de sufrir una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad alérgica, el Compuesto 1 se puede utilizar con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, o FTY720), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-aril-propiónicos, ácidos N-arilantranílicos, oxicams, coxibs, o sulfonanilidas), Inhibidores específicos de Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib, o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxicloroquinina, minociclina, proteínas de unión a TNF- α (por ejemplo, infliximab, etanercept, o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón- γ , interferón- β , interleucina-2, vacunas contra la alergia, antihistamínicos, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina, o anticolinérgicos.

Kits/artículos de fabricación

[0314] Para su uso en los procedimientos terapéuticos de uso descritos en esta invención, los kits y artículos de fabricación también se describen en esta invención. Dichos kits incluyen un vehículo, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes, tales como viales, tubos y similares, donde cada uno de los recipientes comprende uno de los elementos separados que se utilizarán en un procedimiento descrito en esta invención. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. En un caso, los recipientes están formados a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

[0315] Los artículos de fabricación proporcionados en esta invención contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, la patente estadounidense No. 5.323.907. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, entre otros, envases tipo blíster, botellas, tubos, bolsas, recipientes, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento previsto.

[0316] En algunos casos, los compuestos o composiciones descritos en esta invención se presentan en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El compuesto o composición que se describe en esta invención se envasa solo, o se envasa con otro compuesto u otro ingrediente o aditivo. En algunos casos, el envase contiene uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. En algunos casos, el envase comprende una lámina de metal o plástico, tal como un blíster. En algunos casos, el envase o dispositivo dispensador está acompañado de instrucciones para la administración, tales como instrucciones para administrar los compuestos o composiciones para tratar una enfermedad neoplásica. En algunos casos, el envase o dispensador va acompañado de un aviso asociado con el recipiente en la forma que prescribió una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de fármaco para su administración a humanos o animales. En algunos casos, dicho aviso, por ejemplo, es el etiquetado con la aprobación de la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos para fármacos recetados, o el prospecto del producto aprobado. En algunos casos, las composiciones que incluyen un compuesto que se describe en esta invención, formulado en un vehículo farmacéutico compatible se preparan, se colocan en un recipiente adecuado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

[0317] Por ejemplo, el o los recipientes incluyen el Compuesto 1, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en esta invención. Dichos kits incluyen opcionalmente una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los procedimientos descritos en esta invención.

[0318] Por lo general, un kit incluye etiquetas que enumeran el contenido y/o las instrucciones de uso, así como prospectos con instrucciones de uso. También se incluirá típicamente un conjunto de instrucciones.

[0319] En un caso, una etiqueta está en el recipiente o está asociada al mismo. En un caso, una etiqueta está en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente; una etiqueta está asociada a un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o vehículo que también contiene el recipiente, por ejemplo, un prospecto. En un caso, se usa una etiqueta para indicar que los contenidos se van a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también brinda

instrucciones para el uso del contenido, tal como en los procedimientos descritos en esta invención.

[0320] En determinados casos, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en esta invención. El envase, por ejemplo, contiene una lámina de metal o de plástico, como un blíster. En un caso, el envase o dispositivo dispensador está acompañado de instrucciones para la administración. En un caso, el envase o dispensador también va acompañado de un aviso asociado con el recipiente en la forma que prescribió una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para su administración en humanos o animales. Dicho aviso, por ejemplo, es el etiquetado que aprobó la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos para fármacos recetados, o el prospecto del producto aprobado. En un caso, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en esta invención, formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se preparan, se colocan en un recipiente adecuado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

15 EJEMPLOS

[0321] Los siguientes ingredientes, formulaciones y procedimientos para poner en práctica los procedimientos que se describen en esta invención corresponden a los descritos anteriormente. La formulación BK21A es una formulación según la invención reivindicada. En los Ejemplos, se presentan otras formulaciones solo con fines ilustrativos o comparativos.

Ejemplo 1: Procedimiento de granulación en húmedo para la preparación de formulaciones de comprimidos de alta carga de ibrutinib

[0322] Se carga un mezclador de alto cizallamiento con ibrutinib, componentes intragranulares, tales como monohidrato de lactosa, opcionalmente celulosa microcristalina y opcionalmente croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa, en proporciones *p/p* como se describe en las Tablas 1A-1F. A continuación, los ingredientes se mezclaron y se añadió agua (o una solución acuosa de aglutinante) gradualmente. Una vez granulados, los gránulos húmedos se secaron en un secador de lecho fluido con una temperatura de entrada a 60 °C hasta que la pérdida por secado (PPS) fue <1,5 %. El material granulado seco se pasó a continuación a través de un comil equipado con un tamiz de 0,04 pulgadas. Los componentes extragranulares, tales como croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio y dióxido de silicio coloidal se mezclaron con los gránulos en un mezclador durante 20 minutos. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador. La mezcla final se mezcló durante otros dos minutos. A continuación, la mezcla final se descargó y se comprimió para obtener los comprimidos. Estos últimos se almacenan a temperatura ambiente hasta que se utilizan.

[0323] Las formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo W1-W19, W22, W23-W24 y BK01-BK02, BK04, BK06-BK09, BK21A y BK21B, que se muestran a continuación en las Tablas 1A-1F, se prepararon como se describió antes o de manera similar.

Tabla 1A: Formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo

	w1		w2		w3		w4		w5		w6		w7	
	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido
Ibuprofen	60,0	560,0	60,0	560,0	60,0	560,0	60,0	560,0	60,0	560,0	60,0	560,0	70,0	560,0
MCC (Avicel PH101)	12,5	116,7	12,5	116,7	10,75	100,3	25,0	233,3	-	-	12,5	116,7	15,0	120,0
Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	12,5	116,6	12,5	116,6	10,75	100,3	-	-	25,0	233,3	-	-	-	-
Manitol (Pearlitol 100 SD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,5	116,6	-	-
Hidroxiopropilcelulosa (Klucel EXF)	3,0	28,0	3,0	28,0	-	-	3,0	28,0	3,0	28,0	3,0	28,0	3,0	24,0
PVP K30	-	-	-	-	6,5	60,7	-	-	-	-	-	-	-	-
LSS (Kolliphor Fine)	-	-	3,0	28,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Subtotal (Intra)	88,0	821,3	91,0	849,3	88,0	821,3	88,0	821,3	88,0	821,3	88,0	821,3	88,0	704,0
LSS (Kolliphor Fine)	6,0	56,0	3,0	28,0	6,0	56,0	6,0	56,0	6,0	56,0	6,0	56,0	6,0	48,0
Croscarmelosa Na (Ac-Di-Sol)	5,0	46,7	5,0	46,7	5,0	46,7	5,0	46,7	5,0	46,7	5,0	46,7	5,0	40,0
Dióxido de silicio (Cabosil M5P)	0,5	4,7	0,5	4,7	0,5	4,7	0,5	4,7	0,5	4,7	0,5	4,7	0,5	4,0
Estearato de magnesio	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,6	0,5	4,0
Total	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100	933,3	100 %	800,0

Tabla 1B: Formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo

	W8	W10	W9	W11
Ibrutinib	60,0 %	60,0 %	70,0 %	70,0 %
MCC (Avicel PH101)	14,0 %	13,5 %	9,0 %	8,5 %
Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	14,0 %	13,5 %	9,0 %	8,5 %
Croscarmelosa Na (Ac-Di-Sol)	-	2,5 %	-	3,0 %
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF)	-	1,0 %	-	-
Subtotal (Intra)	88,0 %	90,5 %	88,0 %	90,0 %
LSS (Kolliphor Fine)	6,0 %	6,0 %	6,0 %	6,0 %
Croscarmelosa Na (Ac-Di-Sol)	5,0 %	2,5 %	5,0 %	3,0 %
Dióxido de silicio (Cabosil M5P)	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Estearato de magnesio	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Total	100,0 %			

Tabla 1C: Formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo

	W12	W13	W14	W15	W16
Ibrutinib	60,0 %	60,0 %	70,0 %	70,0 %	70,0 %
MCC (Avicel PH101)	12,0 %	12,0 %	7,0 %	7,0 %	-
Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	12,0 %	12,0 %	7,0 %	7,0 %	14,0 %
Croscarmelosa Na (Ac-Di-Sol)	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Hidroxipropilcelulosa (SSL)	2,0 %	-	2,0 %	-	-
Povidona (K25)	-	2,0 %	-	2,0 %	2,0 %
Subtotal (Intra)	91,0 %				
LSS (Kolliphor Fine)	6,0 %	6,0 %	6,0 %	6,0 %	6,0 %
Croscarmelosa Na (Ac-Di-Sol)	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %	2,0 %
Dióxido de silicio (Cabosil M5P)	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Estearato de magnesio	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Total	100,0 %				

Tabla 1D: Formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo

Componente	Mezcla				W21	W23	W24
	W17	W18	W19	W20			
Intragranular							
Ibuprofen	70,00 %	70,00 %	70,00 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Lactosa (Fast Flo 316)	14,00 %	14,00 %	14,00 %	13,00 %	13,00 %	14,00 %	14,00 %
PVP K25	2,00 %	2,00 %	2,00 %	3,00 %	3,00 %	2,00 %	2,00 %
Croscarmellose Na (Ac-Di-Sol)	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %
LSS (Kolliphor Fine)	1,00 %	0,00 %	0,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Poloxámero			1,00 %				
Tween 80		0,50 %					
Subtotal (Intra)	92,00 %	91,50 %	92,00 %	92,00 %	92,00 %	92,00 %	92,00 %
Agua	35 %	35 %	35 %	35 %	40 %	40 %	40 %
Extragranular		17C					
Lactosa (Fast Flo 316)	5,00 %	0,00 %	0,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %	5,00 %
Ácido cítrico							
Poloxámero		5,00 %					
Croscarmellose Na (Ac-Di-Sol)	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Dióxido de silicio (Cabosil M5P)	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Estearato de magnesio	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Total	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Tabla 1E: Formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo

Componente	BK01	BK02	BK04	BK06	BK07	BK08	BK09	BK10
Intragranular								
Ibuprofeno	70,00 %	70,00 %	70,00 %	70,00 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Lactosa (Fast Flo 316)	14,00 %	14,00 %	14,00 %	13,00 %	14,00 %	6,00 %	5,00 %	16 %
Povidona (PVP K25)	2,00 %	2,00 %	2,00 %	3,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,0 %
Croscopolidona	5,00 %	10,00 %	0	5,00 %	5,00 %	15,0 %	15,0 %	10,0 %
Almidón glicolato de sodio	0	0	5,00 %	0	0	0	0	0
LSS (Koliphor Fine)	1,00 %	1,00 %	0,00 %	1,0 %	3,00 %	1,00 %	3,00 %	1,0 %
Subtotal (Intra)	92,00 %	97,00 %	92,0 %	92,00 %	94,00 %	94,00 %	95,00 %	99,0 %
Componente	BK01	BK02	BK04	BK06	BK07	BK08	BK09	BK10
Extragranular	BK01A BK01B							
Lactosa (Fast Flo 316)	5,00 %	2,00 %	5,0 %	5,0 %	3,00 %	5,00 %	4,00 %	0
Croscopolidona	2,00 %	0	0	2,00 %	2,00 %	0	0	0
Almidón glicolato de sodio	0	0	2,00 %	0	0	0	0	0
Dióxido de silicio (Cabosil M5P)	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Estearato de magnesio	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Total	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,0 %

Tabla 1F: Formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo

Ingredientes	BK21A	BK21B
Ibrutinib (intra)	70 %	70 %
Monohidrato de lactosa (intra)	14 %	14 %
Celulosa microcristalina (extra)	5 %	2 %
Aglutinante (PVP K25) (Intra)	2 %	2 %
LSS (%Intra/%Extra)	1 % (1/0)	4 % (1/3)
Croscarmelosa sódica (% intra/extra)	7 % (5/2)	7 % (5/2)
Dióxido de silicio coloidal (extra)	0,5 %	0,5 %
Estearato de Mg (extra)	0,5 %	0,5 %

Ejemplo 2: Procedimiento de granulación en seco para la preparación de formulaciones de comprimidos de ibrutinib

5

[0324] El ibrutinib, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica, el lauril sulfato de sodio y, opcionalmente, el estearato de magnesio se pasaron a través de un tamiz de 1000 micrómetros. A continuación, la mezcla se mezcló durante 10 minutos. La premezcla se cargó en un compactador de rodillos y se compactó a 0,6 kN/cm. La cinta resultante se pasó a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de 0,8 mm. Los gránulos

10

molidos, a continuación, se combinaron con los componentes extragranulares: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio y opcionalmente estearato de magnesio y se mezclaron durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se comprimió en comprimidos utilizando una prensa manual de una sola estación.

[0325] Las formulaciones de comprimidos de granulación en seco D1 y D5 que se muestran a continuación en la Tabla 2 se prepararon como se describió anteriormente.

15

Tabla 2: Formulaciones de comprimidos de granulación en seco

Componente	D1		D5	
	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido
Ibrutinib	50,00	560,0	42,42	560,0
MCC (Avicel PH101)	30,00	336,0	45,88	605,7
Croscarmelosa Na (Ac-Di-Sol)	4,00	44,8	3,97	52,4
LSS (Kolliphor Fine)	3,40	38,1	2,85	37,6
Estearato de magnesio	-	-	0,24	3,2
Subtotal (Intra)	87,40	978,9	95,36	1258,9
MCC (Avicel PH200)	7,50	84,0	-	-
LSS (Kolliphor Fine)	1,60	17,9	1,39	18,3
Croscarmelosa Na (Ac-Di-Sol)	3,00	33,6	3,00	39,6
Estearato de magnesio	0,50	5,6	0,24	3,2
Total	100,00	1120,0	100,00	1320,1

Ejemplo 3: Preparación de formulaciones de comprimidos de alta carga de liberación inmediata de ibrutinib

20

[0326] Las formulaciones de comprimidos de liberación inmediata se preparan utilizando los componentes que se muestran en la Tabla 3, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

25

Tabla 3: Componentes de la formulación de comprimidos de liberación inmediata

Ingrediente	Intervalo
Ibrutinib	del 80 al 90 %
Lactosa	del 0 al 10 %
Croscarmelosa sódica	del 1 al 10 %
Celulosa microcristalina	del 0 al 10 %
Dióxido de silicio coloidal	del 0 al 1 %
Estearato de magnesio	del 0,25 % al 2,5 %
Total	Intervalo de peso del comprimido: 622 mg a 700 mg

Ejemplo 4: Preparación de formulaciones en cápsula de ibrutinib

- 5 [0327] El procedimiento de fabricación de la Formulación A de cápsulas incluye las siguientes etapas: pesar la cantidad indicada de los componentes, mezclar, añadirlos a una cápsula de tamaño adecuado y cerrar la cápsula. Las cápsulas se almacenan a temperatura ambiente hasta su uso.

10 **Ejemplo 5: Evaluación *in vivo* de formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo, seco y de alta carga de ibrutinib y formulación de cápsulas de ibrutinib**

- [0328] La farmacocinética de ibrutinib en cápsulas (Formulación A) frente a diferentes formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo (Formulaciones B, C y D que corresponden a las Formulaciones W8, W10 y W11 en el Ejemplo 1, respectivamente) y granulación en seca (Formulaciones E y F que corresponden a las Formulaciones D1 y D5 en el Ejemplo 2, respectivamente) se estudió en perros Beagle machos en ayunas después de la administración oral única de 140 mg de formulaciones de ibrutinib administradas en un diseño cruzado de cuadrados latinos. Los comprimidos de granulación en húmedo (Formulaciones B, C y D) y granulación en seca (Formulaciones E y F) se estudiaron en dos grupos paralelos con cápsula como control interno en cada uno de los grupos. La composición de las formulaciones de comprimidos y la carga del fármaco se presentan en la Tabla 4.

20

Tabla 4: Formulaciones de comprimidos de ibrutinib - Carga y composición del fármaco

Formulación	A	B	C	D	E	F
Procedimiento	--	En húmedo	En húmedo	En húmedo	En seco	En seco
Componente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Ibrutinib	42,0	60,0	60,0	70,0	50,0	42,0
Monohidrato de lactosa NF	0	14	13,5	8,5	0	0
Celulosa microcristalina NF	46,5	14	13,5	8,5	37,5	46,5
Hidroxipropilcelulosa NF	0	0	1,0	0	0	0
Croscarmelosa sódica NF	7,0	5,0	5,0	6,0	7,0	7,0
Lauril sulfato de sodio NF	4,0	6,0	6,0	6,0	5,0	4,0
Dióxido de silicio coloidal NF	0	0,5	0,5	0,5	0	0
Estearato de magnesio NF	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Peso del comprimido	333,3	233,3	233,3	200,0	280,0	333,3

- [0329] La Fig. 1 y la Fig. 2 muestran los perfiles de concentración plasmática media-tiempo de ibrutinib después de la administración de una dosis oral única de tres formulaciones diferentes de comprimidos de ibrutinib húmedos y dos secos, respectivamente, a perros Beagle en ayunas (Dosis = 140 mg). En general, todos los comprimidos de formulación de granulación en húmedo (B, C y D) probados mostraron concentraciones comparables a la formulación de la cápsula. Específicamente, las formulaciones de comprimidos de granulación en húmedo B, C y D mostraron valores promedio de % F_{rel} que varían de 72 a 110 % (Tabla 5). Sin embargo, las formulaciones de comprimidos de granulación en seca, E y F mostraron concentraciones más bajas en comparación con la cápsula con valores promedio de % F_{rel} que varían de 43 a 52 % (Tabla 6). Además, se observó una variabilidad reducida en la exposición a ibrutinib

30

con formulaciones de granulación en húmedo en comparación con la formulación de cápsulas (Tablas 5 y 7). En algunos casos, la formulación en comprimidos proporciona una baja variabilidad inesperada en la exposición a ibrutinib en términos de % CV tanto para $C_{\text{máx}}$ como para AUC cuando se administra en condiciones de ayuno y alimentación, véase, por ejemplo, la Formulación BK21B en comparación con la formulación en cápsulas A y las formulaciones en comprimidos BK02 y BK21A (Tabla 7). En algunos casos, la formulación de comprimidos proporciona una ausencia inesperada de efecto de los alimentos en $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ cuando se administra en condiciones de alimentación en comparación con las condiciones de ayuno, lo que se contempla que conduce a una eficacia terapéutica y efectos secundarios más predecibles cuando se toma con o sin alimentos, véase, por ejemplo, la Tabla 7.

10 **Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios (%CV) de ibrutinib después de la administración de dosis única de tres formulaciones diferentes de comprimidos húmedos de ibrutinib a perros Beagle en ayunas (n = 7)**

Formulación	Dosis (mg/kg)	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng*h/ml)	F_{rel} (%)
A (Cápsula)	140	32,1 (93,7)	2,36	ND	146 (106)	N/D
B (W8 en húmedo)	140	20,7 (54,1)	1,64	ND	63,2 (37,7)	96 (63,1)
C (W10 en húmedo)	140	22,6 (86,1)	1,46	a 1,10	72,6 (66,1)	72 (53,2)
D (W11 en húmedo)	140	23,0 (86,9)	2,00	6,50 ^b (36,5)	93,3 (92,8)	110 (83,3)
F _{rel} : para cada perro, que recibió formulaciones de cápsulas y comprimidos de forma cruzada ($AUC_{\text{Formulación B, C, D, E}} / AUC_{\text{Formulación A}}$) * 100; ^a n = 1; ^b n = 3; N/A: no aplicable; ND: no determinado						

15 **Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios (%CV) de ibrutinib después de la administración de una dosis única de dos formulaciones diferentes de comprimidos secos de ibrutinib a perros Beagle en ayunas (n = 8)**

Formulación	Dosis (mg/kg)	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng*h/ml)	F_{rel} (%)
A (Cápsula)	140	29,9 (90,2)	5,81	ND	161 (105)	N/D
E (D1 en seco)	140	10,2 (78,9)	2,72	ND	45,1 (43,7)	42,6 (64,7)
F (D5 en seco)	140	10,1 (49,5)	2,50	ND	59,9 (77,3)	51,6 (66,5)
F _{rel} : para cada perro, que recibió formulaciones de cápsulas y comprimidos de forma cruzada ($AUC_{\text{Formulación B, C, D, E}} / AUC_{\text{Formulación A}}$) * 100; N/A: no aplicable; ND: no determinado						

Tabla 7: Comparación de formulaciones de cápsulas y tres comprimidos (dosis de 140 mg) en perros en ayunas y alimentados

Formulación		C _{máx} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ^a (ng*h/ml)	F _{rel} ^b comprimido/cápsula (%)		F _{rel} Alimentado/en ayunas (%)	
						C _{máx}	AUC	C _{máx}	AUC
A (Cápsula)	Alimentados ^c ^d	251 (78,6) ^e	3,20	1,74	892 (70,7)	NA	NA	89,7	117
	En ayunas ^g	419 (57,1)	1,63	2,23	1010 (52,7)	NA	NA		
BK02	Alimentados ^h	352 (54,3)	2,00	1,92	991 (42,2)	236	146	84,1	107
	En ayunas	494 (54,0)	1,19	2,20	1000 (52,9)	150	112		
BK21A	Con alimentación	287 (75,5)	2,93	1,63	878 (60,5)	172	119	92,1	99,2
	En ayunas	370 (73,5)	1,47	2,47	1000 (64,6)	111	108		
BK21B	Con alimentación	367 (51-1)	1,80	1,73	1014 (37,5)	227	146	104	136
	En ayunas	363 (45,6)	1,44	1,85	840 (36,3)	152	134		

^a: AUC_{última}^b: calculado para cada perro, que recibió formulaciones de cápsulas y comprimidos de forma cruzada5 ^c: a los perros alimentados se les administró una dieta concentrada líquida 15 minutos antes de la dosificación^d: n= 15^e: % de coeficiente de variación (CV), los valores se presentan como media (%CV)^f: a los perros en ayunas se les administraron 12 mg/kg de pentagastrina subcutánea 45 minutos antes de la dosificación10 ^g: n = 16^h: n= 14

Ejemplo 6: Un estudio cruzado, aleatorizado, abierto, de dosis única para evaluar la farmacocinética de las formulaciones de comprimidos de ibrutinib en sujetos adultos sanos en comparación con la formulación A de la cápsula de ibrutinib

[0330] Se trata de un estudio unicéntrico, abierto, aleatorizado, cruzado y de dosis única en adultos sanos. Después de proporcionar el consentimiento informado por escrito, se examinó a los sujetos dentro de los 21 días (Día -21 a -2).

[0331] Principales criterios de inclusión: Hombres y mujeres sanos entre 18 y 55 años de edad, inclusive; índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg/m², inclusive, y un peso corporal no inferior a 50 kg. Las mujeres debían ser posmenopáusicas o quirúrgicamente estériles.

[0332] Los sujetos elegibles recibieron una dosis oral única de ibrutinib 560 mg (en la formulación de cápsula A que comprende 140 mg de ibrutinib por cápsula o una formulación de comprimido que comprende 560 mg de ibrutinib por comprimido) con 240 ml de agua no carbonatada el Día 1 de cada período de tratamiento después de ayunar al menos 10 horas antes de cada dosis. Se permitió el agua ad libitum a partir de 2 horas después de cada dosis y se proporcionó el almuerzo a partir de 4 horas después de cada dosis.

[0333] Se recolectaron muestras de sangre para el análisis farmacocinético (PK) de ibrutinib antes de la dosificación y durante 48 horas después de la dosificación en cada período de tratamiento.

[0334] La duración total del estudio fue de alrededor de 70 días (periodo de selección de 21 días, 4 periodos de tratamiento de 3 días con lavados de 7 días entre periodos y una fase de seguimiento de 7 días).

[0335] Se calcularon los parámetros PK que incluyen lo siguiente y los resultados se encuentran en la Tabla 8:

$C_{\text{máx}}$: Concentración máxima observada

5 $T_{\text{máx}}$: Tiempo para alcanzar la concentración máxima observada

$AUC_{\text{última}}$: Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el último punto de tiempo

AUC_{∞} : Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo infinito

$t_{1/2}$: Semivida de eliminación aparente asociada con la pendiente terminal de la curva semilogarítmica de concentración de fármaco-tiempo

10

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos y resultados

Tratamiento	N		$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$AUC_{\text{última}}$ (ng*h/ml)	AUC_{inf} (ng*h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Formulación de ibrutinib en cápsulas A (4 x 140 mg/cápsula)	32	Media	48,6	1,64	379	465 ^a	9,5 ^a
		DE	36,0	1,09	248	248	3,5
		Intervalo	7,50-184	0,5-4	118-1100	206-1120	5,9-20,0
		%CV	74,1	66,2	62,4	53,4	36,9
Formulación A de ibrutinib en comprimidos BK21A recubierta con un agente de recubrimiento de película cosmética - Opadry II blanco (560 mg/comprimido)	22	Media	47,7	2,80	413	472 ^b	8,3 ^b
		DE	43,7	4,88	227	246	19
		Intervalo	7,50-181	1-24	135-1040	155-1060	5,9-13,1
		%CV	91,6	174	55,0	52,0	22,8
Tratamiento	N		$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$AUC_{\text{última}}$ (ng*h/ml)	AUC_{inf} (ng*h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Formulación de ibrutinib en comprimidos BK21B recubierta con un agente de recubrimiento de película cosmética - Opadry II blanco (560 mg/comprimido)	21	Media	35,5	1,90	355	411 ^c	7,8 ^c
		DE	21,9	1,28	135	130	2,0
		Intervalo	7,90-96,0	1-6	74,2-692	182-696	5,3-13,2
		%CV	61,6	67,2	38,1	31,7	26,1

^an = 22; ^bn = 16; ^cn = 13

[0336] En algunos casos, las formulaciones de comprimidos de alta carga poseen tanto propiedades farmacéuticamente aceptables como propiedades PK deseadas, tales como una $C_{\text{máx}}$ alta, similar a la de una formulación de cápsula (por ejemplo, BK21A).

15

Ejemplo 7: Estudio de seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 en la leucemia linfocítica crónica

[0337] Propósito: El propósito de este estudio es establecer la seguridad y la dosis óptima de los comprimidos de alta carga del Compuesto 1 administrados por vía oral (420 mg/día) en pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico pequeño/linfoma linfocítico difuso bien diferenciado.

[0338] Medidas de resultado primarias: seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 (frecuencia, gravedad y relación de eventos adversos).

10 **[0339]** Medidas de resultado secundarias: evaluaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas. Respuesta tumoral: tasa de respuesta general según lo definido por las pautas recientes sobre CLL y SLL (linfoma de células B) y duración de la respuesta.

[0340] Elegibilidad: 18 años o más; ambos sexos son elegibles.

15 **[0341]** Criterios de inclusión: 1 Solo para el grupo sin tratamiento previo: hombres y mujeres ≥ 65 años de edad con diagnóstico confirmado de CLL/SLL, que requieren tratamiento según las pautas del NCI o del Grupo de Trabajo Internacional 11-14. 2. Solo para el grupo recidivante/refractario: hombres y mujeres ≥ 18 años de edad con un diagnóstico confirmado de CLL/SLL recidivante/refractario que no responde a la terapia (es decir, fallaron ≥ 2 tratamientos previos para CLL/SLL y al menos 1 régimen tuvo que haber tenido un análogo de purina [por ejemplo, fludarabina] para sujetos con CLL). 3. Peso corporal ≥ 40 kg. 4. Estado funcional ECOG de ≤ 2 . 5. Acuerdo para usar anticonceptivos durante el estudio y durante 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio si es sexualmente activo y puede tener hijos. 6. Sujeto dispuesto y capaz de participar en todas las evaluaciones y procedimientos requeridos en este protocolo de estudio, incluida la deglución de comprimidos sin dificultad. 7. 25 Capacidad para comprender el propósito y los riesgos del estudio y proporcionar consentimiento informado firmado y fechado y autorización para usar información médica protegida (de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales de privacidad del sujeto).

[0342] Criterios de exclusión: 1 Una enfermedad, afección médica o disfunción del sistema de órganos potencialmente mortal que, en opinión del investigador, podría comprometer la seguridad del sujeto, interferir con la absorción o el metabolismo de la PO del Compuesto 1 o poner los resultados del estudio en riesgo indebido. 2. Cualquier inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia o terapia experimental dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (se permiten corticosteroides para los síntomas relacionados con la enfermedad, pero requieren un lavado de 1 semana antes de la administración del fármaco del estudio). 3. Afectación del sistema nervioso central (SNC) a raíz de un linfoma. 4. Cirugía mayor dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. 5. Creatinina $> 1,5 \times$ límite superior institucional de la normalidad (LSN); bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN (a menos que se deba a la enfermedad de Gilbert); y aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) $> 2,5 \times$ LSN a menos que esté relacionado con la enfermedad. 6. Uso concomitante de medicamentos que se sabe que causan prolongación del intervalo QT o torsades de pointes. 7. Anomalías significativas en el electrocardiograma (ECG) de selección, incluyendo bloqueo de rama izquierda, bloqueo AV de segundo grado tipo II, bloqueo de tercer grado, bradicardia y QTc > 470 mseg. 8. Lactante o cursando un embarazo.

Ejemplo 8: Seguridad y eficacia del compuesto 1 en sujetos con linfoma de células del manto (MCL) recidivante/refractario

45 **[0343]** El objetivo principal de este ensayo es evaluar la eficacia del Compuesto 1 en sujetos recidivantes/refractarios con linfoma de células del manto (MCL). El objetivo secundario es evaluar la seguridad de un régimen de dosificación diaria fija del Compuesto 1 (560 mg/día en forma de comprimidos) en esta población.

50 **[0344]** Medidas de resultado principales: medir el número de participantes con una respuesta al Compuesto 1.

[0345] Medidas de resultado secundarias: medir el número de participantes con eventos adversos como medida de seguridad y tolerabilidad. Medir la farmacocinética para ayudar a determinar cómo responde el cuerpo al fármaco del estudio. Resultados informados por el paciente (para medir el número de participantes que informaron resultados en la determinación de la calidad de vida relacionada con la salud).

[0346] Elegibilidad: 18 años o más; ambos sexos son elegibles.

60 **[0347]** Criterios de inclusión: hombres y mujeres ≥ 18 años de edad. Estado funcional ECOG de ≤ 2 . MCL confirmado patológicamente, con documentación de sobreexpresión de ciclina D1 o t(11; 14), y enfermedad medible en imágenes de sección transversal que es ≥ 2 cm en el diámetro más largo y medible en 2 dimensiones perpendiculares. Incapacidad documentada para lograr al menos una respuesta parcial (RP) con, o enfermedad documentada de progresión de la enfermedad después de, el régimen de tratamiento más reciente. Al menos 1, pero no más de 5, regímenes de tratamiento previos para un MCL (nota: los sujetos que hayan recibido ≥ 2 ciclos de tratamiento previo con bortezomib, ya sea como agente único o como parte de un régimen de terapia combinada, se

considerarán expuestos a bortezomib). Sujeto dispuesto y capaz de participar en todas las evaluaciones y procedimientos requeridos en este protocolo de estudio, incluida la deglución de comprimidos sin dificultad. Capacidad para comprender el propósito y los riesgos del estudio y proporcionar consentimiento informado firmado y fechado y autorización para usar información médica protegida (de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales de privacidad del sujeto).

[0348] Criterios de exclusión principales: quimioterapia previa dentro de las 3 semanas, nitrosoureas dentro de las 6 semanas, anticuerpos terapéuticos contra el cáncer dentro de las 4 semanas, inmunocombinados de radio o toxina dentro de las 10 semanas, radioterapia dentro de las 3 semanas o cirugía mayor dentro de las 2 semanas de la primera dosis del fármaco del estudio. Cualquier enfermedad potencialmente mortal, afección médica o disfunción del sistema de órganos que, en opinión del investigador, podría comprometer la seguridad del sujeto, interferir con la absorción o el metabolismo de los comprimidos de alta carga del Compuesto 1 o poner los resultados del estudio en riesgo indebido. Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como arritmias no controladas o sintomáticas, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio dentro de los 6 meses posteriores a la selección, o cualquier enfermedad cardíaca de Clase 3 o 4 según lo define la clasificación funcional de la Asociación del Corazón de Nueva York. Síndrome de malabsorción, enfermedad que afecta significativamente la función gastrointestinal, o resección del estómago o del intestino delgado o colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria sintomática del intestino u obstrucción intestinal parcial o completa. Cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio: 1. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 750 células/mm³ (0,75 x 10⁹/l) a menos que haya una afectación documentada de la médula ósea. 2. Recuento de plaquetas < 50.000 células/mm³ (50 x 10⁹/l) independientemente del soporte transfusional, a menos que exista una afectación documentada de la médula ósea. 3. Aspartato transaminasa sérica (AST/SGOT) o alanina transaminasa (ALT/SGPT) ≥ 3,0 x límite superior de la normalidad (LSN). 4. Creatinina > 2,0 x LSN.

Ejemplo 9: Estudio de fase 2 de la combinación del Compuesto 1 y rituximab en pacientes con leucemia linfocítica crónica de alto riesgo y linfoma linfocítico pequeño

[0349] Propósito: El objetivo de este estudio de investigación clínica es saber si el Compuesto 1 combinado con rituximab puede ayudar a controlar la leucemia linfocítica crónica (CLL) y el linfoma linfocítico pequeño (SLL). También se estudiará la seguridad de esta combinación.

[0350] Se administrará rituximab (375 mg/m²) por vía intravenosa (IV) el Día 1, el Día 8, el Día 15 y el Día 22, a continuación, se seguirá una vez cada 4 semanas solo los días 1 durante los ciclos 2-6. El Compuesto 1 se iniciará el Día 2 del ciclo 1 a una dosis de 420 mg (un comprimido de 420 mg) por vía oral a diario y se continuará todos los días.

[0351] Medidas de resultado primarias: supervivencia libre de progresión (SLP) [plazo: 3 meses], supervivencia libre de progresión definida como el intervalo de tiempo desde el tratamiento hasta la enfermedad progresiva o la muerte, lo que ocurra antes. Los pacientes en remisión completa (RC), remisión parcial (RP) o enfermedad estable (EE) se cuentan como libres de progresión. Funciones de supervivencia o tiempos hasta la progresión estimadas utilizando el procedimiento de Kaplan-Meier.

[0352] Medidas de resultado secundarias: toxicidad [plazo: 3 meses] - toxicidad informada por tipo, frecuencia y gravedad. Los peores grados de toxicidad por paciente tabulados para eventos adversos seleccionados y mediciones de laboratorio. Toxicidad (grado 3 o 4) monitorizada en base al modelo bayesiano (beta-binomial) asumiendo una probabilidad a priori de toxicidad después de beta(1,1).

[0353] Elegibilidad: 18 años o más; ambos sexos son elegibles.

[0354] Criterios de inclusión: 1 Los pacientes deben tener un diagnóstico de CLL/SLL de alto riesgo y haber tenido un tratamiento previo con hasta 3 líneas de terapia previa. La CLL de alto riesgo y la SLL de alto riesgo se definen por la presencia de una delección 17p o delección 11q o mutación TP53. Cualquier paciente con CLL y SLL que tenga una corta duración de remisión de menos de 3 años después de la quimioinmunoterapia de primera línea anterior, como el régimen FCR, también cumple con los criterios de CLL/SLL de alto riesgo, independientemente de la presencia o ausencia de anomalías citogenéticas. 2. No se requerirá que los pacientes con CLL y SLL con delección 17p o mutación TP53 hayan recibido ninguna terapia previa, dado el mal resultado de los pacientes con CLL/SLL a la quimioinmunoterapia estándar de primera línea, dichos pacientes serán elegibles si no reciben tratamiento o si han recibido hasta 3 líneas de terapia previa. 3. Los pacientes deben tener una indicación para el tratamiento para los Criterios de IWCLL de 2008. 4. Pacientes mayores de 18 años en el momento de la firma del consentimiento informado. Comprender y firmar voluntariamente un consentimiento informado. Ser capaz de cumplir con los procedimientos del estudio y los exámenes de seguimiento. 5. Estado funcional ECOG/OMS de 0-1,6. Los pacientes en edad fértil deben estar dispuestos a practicar procedimientos anticonceptivos altamente efectivos (por ejemplo, condones, implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos intrauterinos [DIU], abstinencia sexual o pareja esterilizada) durante el estudio y durante 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Las mujeres en edad fértil incluyen a cualquier mujer que haya experimentado menarquia y que no se haya sometido a una esterilización quirúrgica exitosa (histerectomía, ligadura bilateral de trompas u ooforectomía bilateral) o que no sea

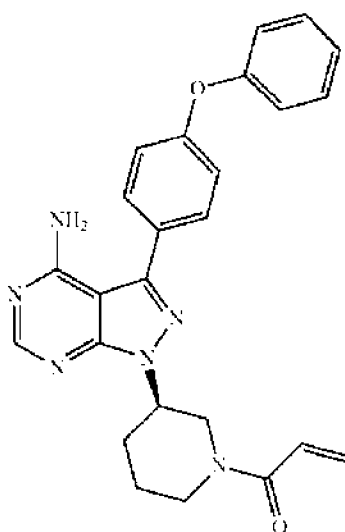
posmenopáusica. La posmenopausia se define de la siguiente manera: amenorrea \geq 12 meses consecutivos sin otra causa y un nivel documentado de hormona estimulante del folículo sérico (FSH) >35 mUI/ml; un hombre en edad fértil es cualquier hombre que no haya sido esterilizado quirúrgicamente. 7. Función renal y hepática adecuada según lo indicado por todo lo siguiente: bilirrubina total $\leq 1,5$ x límite superior de normalidad (LSN) institucional, excepto para 5 pacientes con elevación de bilirrubina debido a la enfermedad de Gilbert a los que se les permitirá participar; una ALT $\leq 2,5$ x LSN; y una depuración de creatinina (CrCl) estimado de >30 ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, a menos que esté relacionado con la enfermedad. 8. Sin neoplasias malignas previas durante 3 años, con excepción de las células basales actualmente tratadas, el carcinoma de células escamosas de la piel o el carcinoma in situ del cuello uterino o la mama. 9. Se requiere una prueba de embarazo en orina (dentro de los 7 días 10 posteriores al Día 1) para las mujeres en edad fértil.

[0355] Criterios de exclusión: 1 Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. 2. Tratamiento que incluye quimioterapia, quimioinmunoterapia, terapia con anticuerpos monoclonales, radioterapia, terapia con corticosteroides en dosis altas (más de 60 mg de prednisona o equivalente al día) o inmunoterapia dentro de los 21 días anteriores a 15 la inscripción o simultáneamente con este ensayo. 3. Agente de investigación recibido dentro de los 30 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio o que haya tomado previamente el Compuesto 1. Si recibió algún agente en investigación antes de este punto de tiempo, las toxicidades relacionadas con el fármaco deben haberse recuperado a Grado 1 o menos antes de la primera dosis del fármaco del estudio. 4. Infección fúngica, bacteriana, viral u otra infección sistémica no controlada (definida como la exhibición de signos/síntomas continuos relacionados con la 20 infección y sin mejoría, a pesar de los antibióticos u otro tratamiento adecuado). 5. Pacientes con anemia hemolítica autoinmune no controlada (Autoimmune Hemolytic Anemia, AIHA) o trombocitopenia autoinmune (Autoimmune Thrombocytopenia, ITP). 6. Pacientes con insuficiencia hematopoyética grave, definida por un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/micro-L y/o un recuento de plaquetas inferior a 30.000/micro-L en el momento de la selección para este protocolo. 7. Cualquier otra enfermedad concurrente grave, o tener antecedentes de disfunción orgánica 25 grave o enfermedad que afecte al corazón, riñón, hígado u otro sistema de órganos que pueda poner al paciente en riesgo indebido de someterse a terapia con el Compuesto 1 y rituximab. 8. Enfermedad cardiovascular significativa, como arritmias no controladas o sintomáticas, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio dentro de los 6 meses posteriores a la selección, o cualquier enfermedad cardíaca de Clase 3 o 4 según lo define la clasificación funcional de la Asociación del Corazón de Nueva York. 9. Anomalías significativas en el ECG de selección que incluyen 30 bloqueo de rama izquierda, bloqueo AV de segundo grado tipo II, bloqueo de tercer grado, bradicardia y QTc >470 ms. 10. Cualquier afección médica grave, anomalía de laboratorio o enfermedad psiquiátrica que ponga al sujeto en un riesgo inaceptable si participara en el estudio. 11. Antecedentes de ictus o hemorragia cerebral en 6 meses. 12. Evidencia de diátesis hemorrágica o coagulopatía. 13. Procedimiento quirúrgico mayor, biopsia abierta o lesión traumática significativa dentro de los 28 días anteriores al Día 1, anticipación de la necesidad de un procedimiento 35 quirúrgico mayor durante el transcurso del estudio. 14. Procedimientos quirúrgicos menores, aspiraciones con aguja fina o biopsias de núcleo dentro de los 7 días anteriores al Día 1. Se permite la aspiración de médula ósea y/o la biopsia. 15. Herida, úlcera o fractura ósea grave que no cicatriza. 16. Tratamiento con Coumadin. Los pacientes que recibieron recientemente Coumadin deben suspender la medicación de Coumadin durante al menos 7 días antes del comienzo del estudio. 17. Cualquier quimioterapia (por ejemplo, bendamustina, ciclofosfamida, pentostatina o 40 fludarabina), inmunoterapia (por ejemplo, alemtuzumab u ofatumumab), trasplante de médula ósea, terapia experimental o radioterapia está prohibida durante la terapia en este estudio. 18. Se prohíbe el uso de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc o que puedan estar asociados con Torsades de Pointes (consulte el Apéndice F) dentro de los 7 días posteriores al inicio del fármaco del estudio y durante el tratamiento con el fármaco del estudio.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido sólido que comprende:

- 5 (a) un 70 % p/p de ibrutinib;
 (b) un 14 % p/p de monohidrato de lactosa;
 (c) un 5 % p/p de celulosa microcristalina;
 (d) un 2 % p/p de polivinilpirrolidona;
 (e) un 7 % p/p de croscarmelosa sódica;
 10 (f) un 1 % de lauril sulfato de sodio;
 (g) un 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal; y
 (h) un 0,5 % p/p de estearato de magnesio,
 donde el ibrutinib es un compuesto con la estructura del Compuesto 1,



Compuesto 1;

y
 20 donde la formulación de comprimido sólido se prepara usando un procedimiento que comprende un procedimiento de granulación en húmedo.

2. La formulación de comprimido sólido según la reivindicación 1, donde el ibrutinib se encuentra en una cantidad de 35 mg a 840 mg por comprimido.

25 3. La formulación de comprimido sólido según la reivindicación 2, donde el ibrutinib está en una cantidad de 35 mg, 70 mg, 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg u 840 mg.

4. La formulación de comprimido sólido según la reivindicación 1, donde el ibrutinib está en forma micronizada.

30 5. Una formulación para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde la formulación es una formulación de comprimido sólido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

FIG. 1

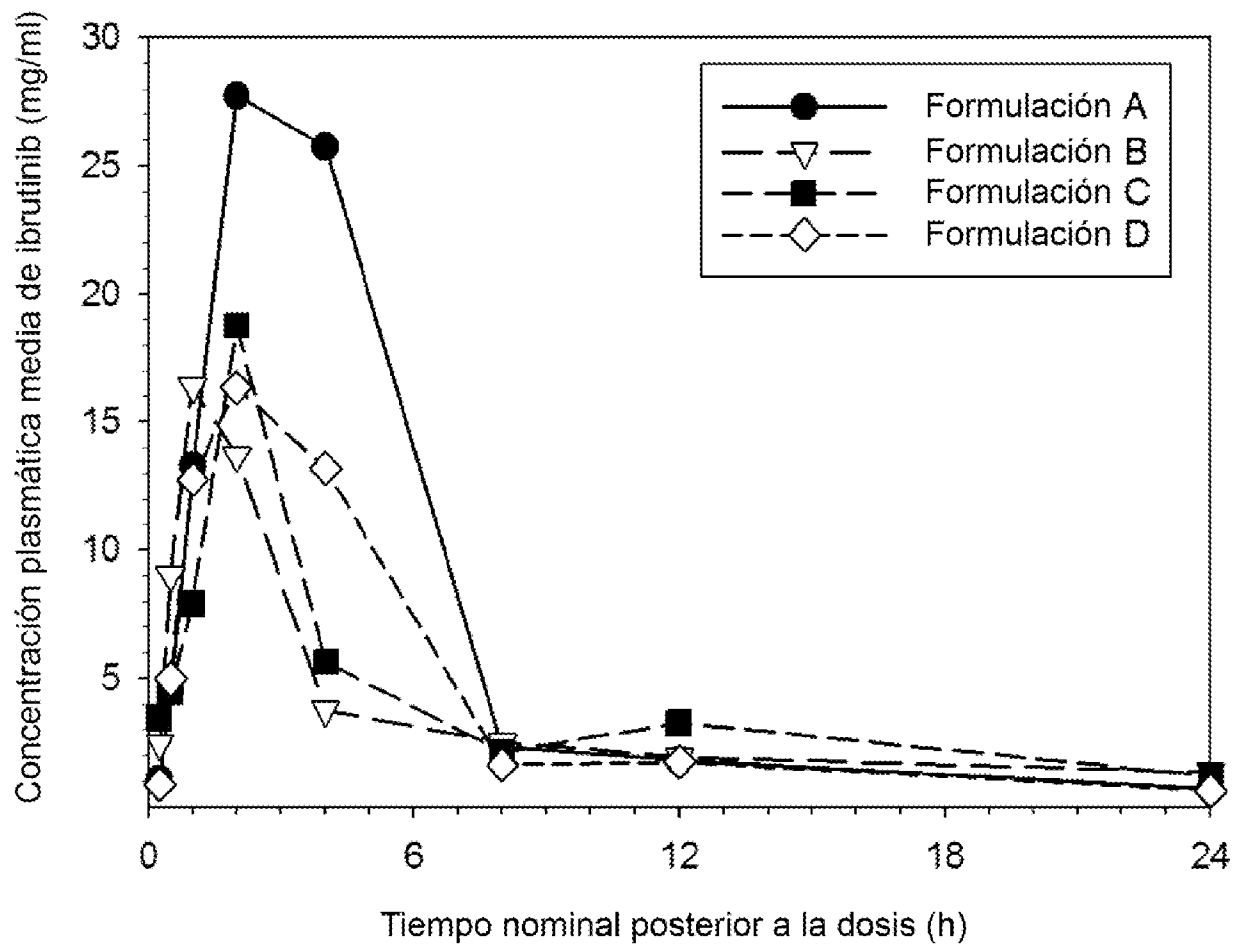


FIG. 2

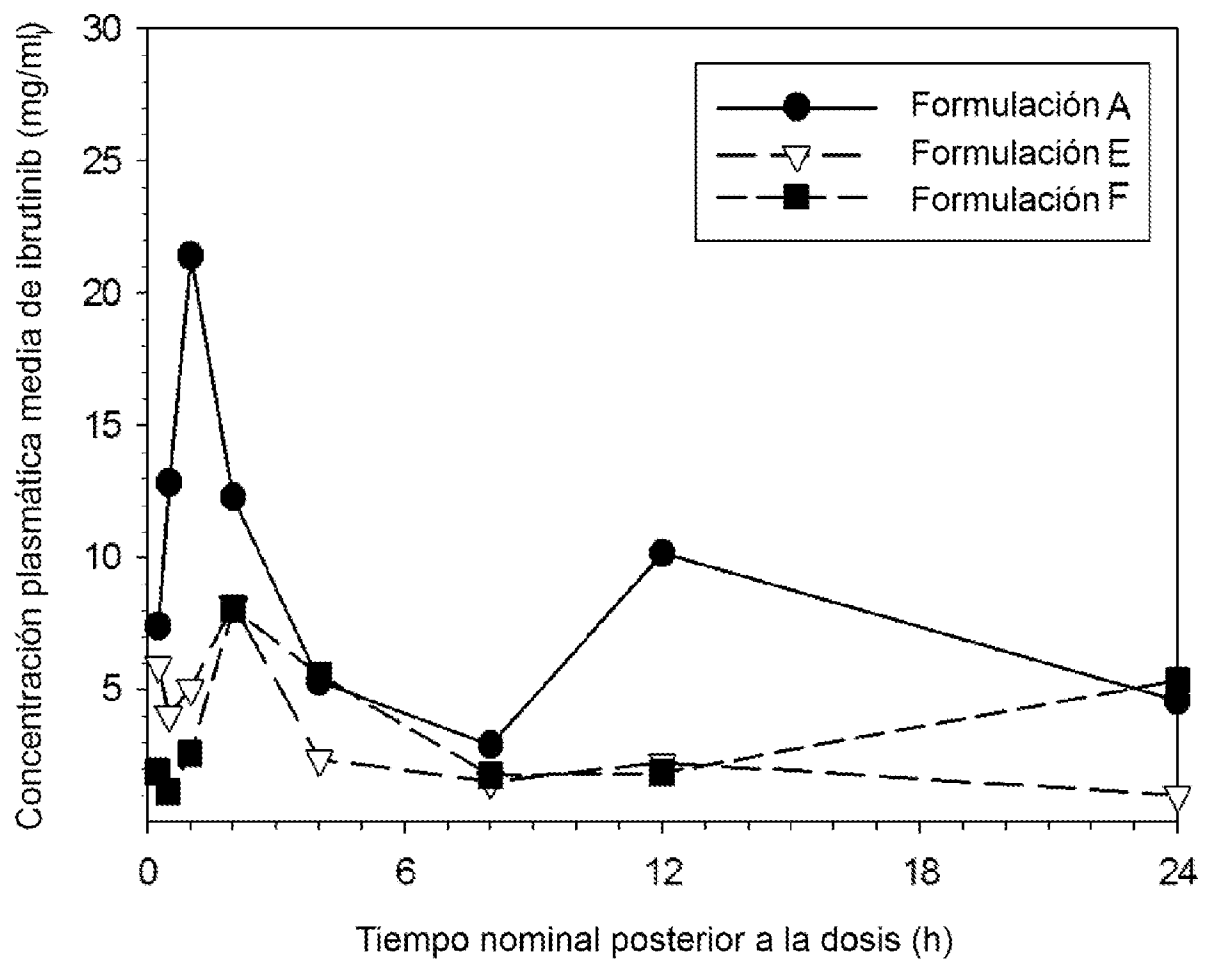


FIG. 3

